

KLINIK und AETIOLOGIE

der Stomatitis vesicularis

Helmut Klopstock

Auß der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität München

Direktor: Prof. Dr. A. Marchionini

KLINIK und AETIOLOGIE
der
Stomatitis vesicularis

Inaugural - Dissertation
zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer

Hohen Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilian-Universität
zu München

vorgelegt von
Helmut Klopstock
cand. med.

aus
Bühl am Alpsee
1959



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Referent: Priv. Dozent Dr. Th. Nasemann

Correferent: Prof. Dr. A. Marchionini

Dekan: Prof. Dr. K. Kolle

Tag der mündlichen Prüfung: 25. JUNI 1959

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis.

Seite:

I. Einleitung.	1
1.) Definition und Geschichtliches.	1
a.) Die frühe Geschichte der Stomatitis vesicularis.	1
b.) Epizootologie der Stomatitis vesicularis.	2
2.) Abgrenzungen anderer ähnlicher Krankheitsbilder.	6
a.) Nekrotische Stomatitis.	6
b.) Mykotische Stomatitis.	7
c.) Stomatitis pustulosa contagiosa equi.	7
d.) Stomatitis aphthosa.	7
e.) Maul- und Klauenseuche und vesiculäres Exanthem.	8
3.) Menschliche Erkrankungen an Stomatitis vesicularis.	8
II. Beschreibung der Krankheitsbilder.	9
A. Stomatitis vesicularis beim Tier.	9
1.) Die Pathogenität des Virus für verschiedene Tiere.	9
2.) Die Wirkung des Virus auf den Tierkörper.	12
3.) Verlauf und Nachkrankheiten der Stomatitis vesicularis.	15
4.) Pathologische Anatomie und Histopathologie der Stomatitis vesicularis.	18
5.) Immunität nach Infektion mit dem Virus der Stomatitis vesicularis.	20
6.) Die Differentialdiagnose der Stomatitis vesicularis.	21
a.) Stomatitis vesicularis und Maul- und Klauenseuche.	21
b.) Stomatitis vesicularis und vesiculäres Exanthem des Schweines.	23
7.) Behandlung und Bekämpfung der Stomatitis vesicularis.	23
B. Stomatitis vesicularis beim Menschen.	24
1.) Krankengeschichten von vier an Stomatitis vesicularis erkrankten Patienten.	24
a.) Fall 1.	24
b.) Fall 2.	25
c.) Fall 3.	25
d.) Fall 4.	26
2.) Zusammenfassung	27
III. Virusaetiologie.	29
1.) Der Erreger der Stomatitis vesicularis - ein filtrierbares Virus	29

2.) Die physikalische Stabilität des Virus der Stomatitis vesicularis.	30
3.) Die Bestimmung der Größe der Viruselementarkörper.	31
a.) Ultrafiltration des Virus der Stomatitis vesicularis.	31
b.) Ultrazentrifugation des Virus der Stomatitis vesicularis.	31
c.) Neuere biophysikalische Untersuchungen über das Virus der Stomatitis vesicularis.	32
4.) Die Züchtung des Virus der Stomatitis vesicularis auf dem Brutei.	37
5.) Die Züchtung des Virus der Stomatitis vesicularis in Gewebekulturen.	37
6.) Serologische Nachweismethoden des Virus der Stomatitis vesicularis.	38
a.) Die Komplementbindungsreaktion.	38
b.) Der Neutralisationstest	38
c.) Hämagglutination	38
7.) Ultrahistologische Untersuchungen über das Virus der Stomatitis vesicularis.	38
IV. Zusammenfassung.	40
V. Literaturverzeichnis.	45
Lebenslauf.	

I. Einleitung

1.) Definition und Geschichtliches.

Die Stomatitis vesicularis ist eine im allgemeinen gutartig verlaufende, durch ein filtrierbares Virus hervorgerufene, ansteckende, fieberhafte Erkrankung, die durch das Auftreten eines akuten, vesiculären Exanthems an dem cutan gebauten Teil der Schleimhaut des Anfangsteils des Digestionstraktes sowie an den Füßen und Eutern gekennzeichnet ist. Die Seuche ist der Maul- und Klauenseuche (M. K. S.) nicht unähnlich und es existieren wenigstens zwei Virusstämme (Indiana- und New Jersey - Typ), die, obwohl sie analoge Läsionen bei Pferden, Rindern und Meerschweinchen hervorrufen, keine gekreuzte Immunität erzeugen (COTTON 1927). Am häufigsten tritt die Erkrankung im Sommer und Herbst auf und befällt Pferde, Maulesel, Rinder, seltener Schweine und sehr selten Menschen. Ihr vesiculärer Charakter unterscheidet sich deutlich von der als Stomatitis pustulosa contagiosa schon länger bekannten, bei Pferden vorkommenden Infektionskrankheit, die ätiologisch in die Gruppe der Pockeninfektionen gehört.

a.) Die frühe Geschichte der Stomatitis vesicularis.

Die ersten Mitteilungen über das Auftreten einer ansteckenden vesiculären Mundentzündung unter Pferden stammt nach THEILER (1901) von HUTCHEON, der die Seuche schon 1884 in Südafrika (Kapkolonie) beobachtet haben soll. THEILER beschrieb dann 1901 einen größeren Ausbruch dieser vesiculären Mundentzündung der Pferde, die 1897 epizootisch in Südafrika auftrat.

1904 beschrieb MOHLER eine Krankheit, die hauptsächlich im Sommer und Herbst vorkam und zur Erkrankung des Maules und der Klauen der Rinder in bestimmten östlichen und zentral-westlichen Staaten der USA führte. Er schrieb die Erkrankung dem Genuß von Futter zu, das Pilze enthielt. Jedoch war es ihm nicht möglich, diese ursächlichen Pilze zu finden oder die Krankheit zu reproduzieren. Es wiesen aber die beschriebenen klinischen Symptome und epizootologischen Faktoren sehr stark auf eine Stomatitis vesicularis hin. MOHLER erwähnte in seinem 1904 erschienenen Bericht einen Ausbruch der Seuche in Maryland und Virginia 1889 und einen neueren Ausbruch in Texas.

HEINY (1945) gab Fälle von Stomatitis vesicularis in West-Colorado mit dem Jahre 1906 an.

Franzosen (JACOULET 1915) diagnostizierten Stomatitis vesicularis 1915 bei Pferden, die von Amerika gekommen waren, obwohl von diesem Jahr kein Bericht über eine Infektion in den USA vorliegt. Jedoch bestand zu dieser Zeit ein Ausbruch der sogenannten "mykotischen Stomatitis" bei Rindern in den Blue Ridge-Mountains. Wahrscheinlich handelte es sich hier gleichfalls um eine Stomatitis vesicularis.

b) . Epizootologie der Stomatitis vesicularis.

α) . Ausbruch während des ersten Weltkrieges.

In den USA trat die Seuche in stärkster Verbreitung auf (TEIDEBOLD, MATHER und MERILLAT 1916; MOHLER 1916), als während des ersten Weltkrieges größere Pferdetransporte von den Staaten des sogenannten mittleren Westens (Utah, Montana, Nebraska, Wyoming, South Dakota, Illinois) zusammengestellt wurden. Mit den Transporten gelangte sie dann von der Ostküste der USA über den Atlantik nach Frankreich. Dort ist ihr Auftreten unter englischen und französischen Heerespferden beschrieben worden (BURTON 1917; VIGL 1916).

β) . Ausbrüche in der westlichen Hemisphäre.

Armeeberichte enthalten keine Hinweise, daß von 1920 - 1922 Erkrankungen vorgekommen sind, aber erwähnen 1924 insgesamt 89 Fälle von Stomatitis, von denen jedoch keine geographische Lokalisation angegeben wurde. HEINY (1945) berichtete, daß in der Zeit von 1917 - 1925 ein paar infizierte Tiere in Colorado gesehen worden wären, aber ein richtiger Ausbruch während dieser Zeit nicht vorkam.

1925 kam es in Richmond, Indiana zu einem beträchtlichen Ausbruch der Stomatitis vesicularis. Die Rinder zeigten Läsionen auf der Zunge und der Mundschleimhaut. Die Krankheit wurde mit Erfolg auf Pferde übertragen, das infektiöse Agens isoliert und der Stamm durch Tierpassagen erhalten. Er ist unter dem Namen "Vesicular-Stomatitis-Virus, Stamm Indiana" heute bekannt. (COTTON 1927).

1926 kam es zu einem schweren Ausbruch der Stomatitis vesicularis

im Staate New Jersey, der Mitte September begann und bis November dauerte. COTTON (1927) beobachtete, daß die Verschickung infizierter Tiere nur zum Teil bei der Ausbreitung der Seuche mit in Rechenschaft gezogen werden kann. Ebenso konnte er zeigen, daß das ursächliche Agens ein Virus ist, das für Rinder, Pferde und Meerschweinchen pathogen ist. Das "New-Jersey-Virus" war immunologisch von dem Indiana-Virus verschieden und es wurden, da die entstehende Krankheit in beiden Fällen die gleiche war, die beiden Viren als zwei "antigene Typen" betrachtet. Alle bis jetzt isolierten Stämme waren einer dieser beiden serologischen Typen.

Auch HEINY (1945) berichtete von einem großen Ausbruch in Colorado 1926.

1937 trat die Seuche in Wisconsin, Minnesota, Ost Dakota und Manitoba auf. Es wurden sowohl Pferde wie Rinder befallen. Die Erkrankung trat im Spätsommer auf und verschwand kurz nach dem ersten starken Frost wieder. 1937 wurde die Stomatitis vesicularis auch in Montana und West-Virginia gesehen. Da jedoch das Virus nicht isoliert wurde, ist nicht bekannt, ob es sich um den New-Jersey- oder Indiana-Typ bei diesen Ausbrüchen handelte. (HANSON 1952).

1939 wurde zum ersten Mal von der Stomatitis vesicularis aus Südamerika berichtet. (BANDOU 1939) Der Ausbruch ereignete sich bei Pferden und Rindern in der La-Plata Gegend von Argentinien.

1941 erschien die Seuche in der Nähe von Barinas, Venezuela, und befiel Kühe, Pferde und Schweine. Es war dies der erste Bericht einer Infektion des Schweines mit Stomatitis vesicularis. Im selben Jahr wurde während der Herbstmanöver in Texas und Louisiana von der Erkrankung bei 5000 Pferden und Mauleseln berichtet. Gemäß den Aufzeichnungen von Kansas State College erschien die Seuche auch in Kansas.

1942 wurde der Indiana-Typ des Stomatitis - Virus bei einem Ausbruch in Colorado isoliert. (HEINY 1945) Es wurden ungefähr 300 Pferde und 2000 Rinder befallen - fast die Hälfte aller Tiere in dieser Gegend. Erkrankungen von Schweinen wurden nicht gesehen. Dieser Ausbruch in Colorado, der von September bis November dauerte, war der letzte, bei dem der Indiana-Typ des Stomatitis-vesicularis-Virus in den USA isoliert worden ist.

1943 erschien die Seuche wieder in Colorado, jedoch im westlichen Teil des Staates. Das isolierte Virus war diesmal vom New-Jersey-Typ. (HEINY 1945)

Es erkrankten ungefähr 200 Pferde und über 2000 Rinder. Im selben Jahr wurde auch von Stomatitis vesicularis beim Schwein in Columbia berichtet. (REYES 1946) Im August 1943 kam es auf einer Schweinefarm in Missouri zum Ausbruch der Seuche, wobei über die Hälfte der 1500 Tiere erkrankten. (SCHOENING, CRAWFORD 1943; SANDERS, OWIN 1944) Das Virus vom Typ New-Jersey konnte vom Schwein isoliert werden und glich den anderen New-Jersey-Stämmen hinsichtlich der Pathogenität für Rinder, Pferde und Meerschweinchen.

Ein sehr schwerer Ausbruch der Stomatitis vesicularis ereignete sich Ende Juli 1944 wiederum in Colorado und erreichte Ende September seinen Höhepunkt. (HEINY 1945) Es erkrankten Pferde, Maulesel, Rinder, Schweine und auch Menschen. Der Bericht über menschliche Infektionen, der sich hier auf klinisches Beweismaterial gründete, war der erste in Amerika und der zweite in der Literatur. Das Virus, Typ New-Jersey, wurde sowohl von Pferden wie von Rindern isoliert. Nach 1944 wurde in keinem der Seuchenausbrüche mehr eine Stomatitis vesicularis beim Schwein gefunden, obwohl Schweine sich oft auf denselben Farmen mit erkrankten Rindern befanden. Während eines Ausbruchs der Erkrankung 1944 in Texas zeigten drei von vierzehn befallenen Pferden nervöse Störungen, die in einem Fall tödlich ausgingen. (RADELLEFF 1949) Die beobachteten Zeichen ähnelten denen, die bei intracerebraler Beimpfung von Pferden hervorgerufen werden. (FRANK, APPLEBY, SEIBOLD 1945).

1945 brach die Seuche zum ersten Mal in Californien aus (CARR 1945) Das isolierte Virus entsprach dem New-Jersey-Typ. Befallen wurden Rinder und Pferde.

1946 erkrankten in Nord-Idaho drei Kühe an Stomatitis vesiculosa.

1947 zeigten in Arizona ungefähr 50 Pferde Zeichen einer Infektion. Im selben Jahr konnte in Mexiko mit Hilfe der neu entwickelten Komplementbindungstechnik sowie klinischer Diagnosen erwiesen werden, daß die als "mal de yerba" bekannte Krankheit in Wirklichkeit Stomatitis vesicularis ist.

Nach ungefähr zehn Jahren geringerer Aktivität zog die Seuche 1949 von Mexiko über die USA nach Kanada und von den Rocky Mountains bis zu den Appalachians. Die Ausbreitung der Erkrankung in Mexiko wurde zum ersten Mal annähernd zahlenmäßig bestimmt. 123 Isolierungen des Stomatitis-Virus wurden durchgeführt, von denen alle Fälle mit nur einer Ausnahme sich als New-Jersey-Typ erwiesen.

Das erste Auftreten der Stomatitis vesicularis bei Rindern in den USA erfolgte 1949 in Arizona, wo 50 Kühe einer Herde erkrankten. Kurz darauf wurden in Texas 500 Rinder und viele Pferde befallen. (ANDREWES 1952) Die Seuche erschien dann in drei weit auseinander gelegenen Gebieten: in den Südost-Staaten, dem Mississippi-Valley, und den Rocky-Mountain-Staaten. In den südlichen Gebieten wurde sie "mycotic stomatitis" genannt. (BRANDLY, HANSON, CHOW 1951) Im späten Frühling wurden die ersten Fälle in Alabama beobachtet und die Seuche breitete sich während des Sommers und Herbstes über Teile von Mississippi, Georgia, Tennessee und Florida aus. (CHOW, HANSON, NUTT 1951) Es wurden jedoch scheinbar keine Versuche gemacht, die Krankheit im Tierversuch zu identifizieren und das Virus zu isolieren. Das zweite Infektionszentrum für Rinder war das obere Mississippi-Valley. Die Seuche erschien hier im Juni und breitete sich bis Juli langsam nach Osten und Westen aus. Im August erreichte sie Nord-Wisconsin und wandte sich dann nach Nordwesten über Minnesota nach Manitoba. Im Oktober starb sie wieder aus. Es erkrankten während dieser Zeit ungefähr 11 000 Tiere in Wisconsin, 3000 in Minnesota und 500 in Manitoba. Zur gleichen Zeit erschien die Stomatitis vesicularis auch in Colorado, Utah, Wyoming und Montana. Es wurde überall das Virus vom Typ New-Jersey isoliert.

1950 war die Krankheit in Mexiko weit verbreitet. Es wurden 169 Isolierungen vorgenommen, 124 Fälle waren vom Typ New-Jersey und 45 vom Typ Indiana. Acht Staaten wurden befallen, von denen Vera Cruz am schwersten betroffen war.

In den folgenden Jahren wurde von keinem größeren Ausbruch der Stomatitis vesicularis berichtet.

Die Krankheit, die in gewissen Ländern an der Karibischen See, nämlich Kolumbien, Venezuela und Mexiko enzootisch ist, hat sich wiederholt nordwärts nach Texas und die Golfstaaten ausgebreitet. Epizootische Ausbrüche wiederholten sich in den Appalachen-Gebieten, dem oberen Mississippi-Valley und den Gebieten der Rocky Mountains. Keine Fälle von Stomatitis vesicularis sah man in den Staaten von Neu-England, Ost-Kanada, den Nordpazifik-Staaten, Britisch-Kolumbien und Alaska. (HANSON 1952)

7.) Ausbrüche in der östlichen Hemisphäre.

Zum ersten Mal wurde die Seuche in Europa während des ersten Weltkrieges beobachtet. Französische Tierärzte, die 1915 Schiffsladungen amerikanischer

und kanadischer Pferde überprüften, bemerkten eine übertragbare Stomatitis, die durch Blasen auf der Zunge und starken Speichelfluß charakterisiert war. (BRIDRE 1917; JOLLY 1917). VIGEL (1916) und BARRIER (1916) zeigten die Übertragbarkeit der Krankheit. Stomatitisfälle wurden auch 1915, 1916 und 1917 gesehen. Hunderte von Pferden wurden befallen und die Infektion ging auch auf den französischen Viehbestand über. (VIGEL 1916). Es wurden auch einige Erkrankungen von Rindern berichtet. (DE-SOUBRY 1917). Die Stomatitis vesicularis kann sich auch in anderen europäischen Ländern ausgebreitet haben, doch leider sind die Berichte darüber unvollständig. Englische (BURTON 1917; GIBBS 1917) und italienische Wissenschaftler untersuchten die Krankheit. In deutschen Berichten wurde die Stomatitis der Pferde als eine Form der Pferdepocken angesehen, obwohl auch Fälle von M. K. S. bei Pferden beschrieben wurden.

Aus dem Orient sind bisher keine veterinärmedizinischen Veröffentlichungen über die Stomatitis vesicularis bekanntgeworden. Jedoch wurde 1944 bei einem US-Armeepony auf dem China-Burma-Kriegsschauplatz von dieser Erkrankung berichtet.

Außerhalb Nord- und Südamerika, wo die Krankheit enzootisch ist und möglicherweise Asien, wo dies auch der Fall sein könnte, erschien die Seuche vorübergehend enzootisch in Afrika (1884 und 1897) und in Europa (1915, 1916 und 1917).

2.) Abgrenzungen anderer ähnlicher Krankheitsbilder.

- a.) Relativ einfach liegt die Unterscheidungsmöglichkeit gegenüber der sogenannten "nekrotischen Stomatitis", die bei Kälbern und Schweinen auftritt und auch als Kälberdiphtherie bezeichnet wird. Dieses Leiden unterscheidet sich durch sein vornehmliches Auftreten beim Kalb und durch den nekrotisierenden Prozeß von dem vesiculären Gepräge der Stomatitis vesicularis. Sie ist nicht oder nicht sehr ansteckend. Beim Menschen stellt die Stomatitis necroticans eine der schwersten Entzündungsformen dar. Daß jedoch solche nekrotisierenden Prozesse mit in den Bereich der Differentialdiagnose gezogen werden müssen, zeigt die Tatsache, daß die Stomatitis vesicularis bei ihrem ersten Auftreten in USA als "gangraenous glossitis of horses" von TEIDEBOLD, MATHER und MERRILLAT bezeichnet worden war. Offenbar handelte es sich damals um sekundär infizierte

Fälle der Stomatitis vesicularis. Nekrotisierende Stomatitiden können wohl auch enzootisch auftreten, doch fehlt ihnen die Neigung zu epizootischer Verbreitung (WAGENER 1933).

b.) Weiterhin ist bei der Diagnose die sogenannte "mykotische Stomatitis" (MOHLER 1930) auszuschließen, wohl auch "sporadische Aphthen" oder "sporadische Maulseuche" genannt (FRIEDBERG und FRÖHNER 1904). Solche Krankheitsprozesse treten in einzelnen Beständen zuweilen im Herbst nach Verfütterung von pilzbefallenem Futter auf. Dabei zeigt sich die Mundschleimhaut entzündet; es kommt zur Bildung von Blasen, die nach einigen Tagen platzen und eine zunächst gerötete, rauhe Oberfläche zurücklassen. Es kann dabei wohl auch manchmal zu einer Schwellung der Extremitäten und steifem Gang kommen. Die mykotische Stomatitis ist durch ihr pathologisch-anatomisches Bild besonders im Anfangsstadium von der Stomatitis vesicularis zu unterscheiden. Außerdem tritt sie immer nur bei einer beschränkten Zahl von Tieren eines Bestandes auf. Die Vorgeschichte und der Verlauf klären das Wesen der Krankheit meistens auf (WAGENER 1933).

c.) Ohne große Schwierigkeit ist unter den kontagiösen Stomatitiden die "Stomatitis pustulosa contagiosa equi" von der Stomatitis vesicularis abzutrennen. Sie ist gekennzeichnet durch das Auftreten umschriebener Knötchen bzw. eiterhaltiger Pusteln, die meistens ihren Sitz an den Lippen, um die Mundöffnung, an der Backenschleimhaut, am Gaumen und in der Umgebung der Augen haben. Die Knötchen sind linsengroß und unterscheiden sich deutlich von den Blasen der Stomatitis vesicularis. Die Stomatitis pustulosa kann auch künstlich auf Rinder und Schafe übertragen werden, doch sieht man sie in größerer Verbreitung meist nur bei Pferden. Zur diagnostischen Impfung können Kaninchen verwendet werden, die an der scarifizierten Cornea zu infizieren sind. Danach kommt es zu einer rauchigen Trübung und einer mehr oder weniger starken, eitrig-keratitis, die von Tier zu Tier übertragen werden kann. Bei einer histologischen Untersuchung der veränderten Cornea lassen sich die Guarnierischen Körperchen nachweisen, die damit auch das Wesen der Infektion als Pokkenkrankung eindeutig aufklären (WAGENER 1933).

d.) Die "Stomatitis aphthosa" äußert sich in scharf umschriebenen, weißgelben oder gelben, von einem roten Hof umgebenen Flecken, die vor allem in den vorderen Abschnitten der Mundhöhle (Lippe, Wange) vorkommen.

Beim Menschen tritt das Leiden hauptsächlich bei zahnenden Kindern auf. Die Erkrankung wird durch das Herpesvirus hervorgerufen.

e.) Differentialdiagnostisch bietet die Abgrenzung der Stomatitis vesicularis von der Maul- und Klauenseuche und dem vesiculären Exanthem des Schweines die größten Schwierigkeiten. Deshalb soll hierauf in dem klinischen Abschnitt "Differentialdiagnose" besonders eingegangen werden.

3.) Menschliche Erkrankungen an Stomatitis vesicularis.

Bis 1951 sind in der Literatur keine eindeutigen Berichte über menschliche Infektionen mit Stomatitis vesicularis zu finden. BURTON (1917) glaubte zwar auf Grund des Kontaktes und der klinischen Symptome, daß er und sein Assistent sich "Stomatitis contagiosa" zugezogen hätten, eine Infektion, die vermutlich identisch mit Stomatitis vesicularis sein dürfte. Jedoch wurde das Virus nicht isoliert und keine spezifischen Antikörper nachgewiesen. HEINY (1945) berichtete über drei Fälle von Stomatitis vesicularis bei Menschen, die Verletzungen an Zehen von Kühen behandelt hatten. Bei einem dieser Männer war die Bildung von Bläschen von Depression und Temperaturanstieg begleitet. Jedoch wurden keine beweisenden Laboratoriumsbefunde erhoben. Unbestätigte Beobachtungen von praktizierenden Tierärzten bei der Epidemie 1949 in Wisconsin gaben an, daß die Seuche durch Kontakt mit Tieren auf den Menschen übertragbar sei. 1951 wurde zum ersten Mal die Diagnose einer menschlichen Infektion mit Vesicular-Stomatitis-Virus eindeutig gestellt, die sich vor allem auf serologisches Beweismaterial stützen konnte (HANSON, RASMUSSEN, BRANDLY und BROWN 1951). Das Virus konnte jedoch nicht isoliert werden. Der endgültige Beweis wurde 1954 erbracht, als es gelang, das Virus von einem infizierten Laborarbeiter zu isolieren. (FELLOWES, DIMOPOULLOS, COLLIS 1955).

I. Beschreibung der Krankheitsbilder.

A. Stomatitis vesicularis beim Tier.

1) Die Pathogenität des Virus für verschiedene Tiere.

Das epizootologische Bild der Stomatitis vesicularis wird in erster Linie von der Empfänglichkeit des Pferdes für das Virus beherrscht. Man glaubte nach den ersten Seuchenzügen die Erkrankung als eine spezifische Pferdekrankheit ansprechen zu müssen. Als solche war sie auch in den Ausbrüchen in Südafrika (DICKERHOFF 1892; THEILER 1901), sowie noch anfänglich bei dem großen Ausbruch in den USA 1915/17 und bei dessen Übergreifen nach Europa beschrieben worden. Aber schon hier wurde festgestellt, daß die Seuche auch Rinder ergreifen kann. VIGEL (1916) wies zum ersten Mal darauf hin, daß eine Kuh, die Futter eines kranken Pferdes gefressen hatte, an Stomatitis vesicularis erkrankte. Es gelang dann auch, die Erkrankung experimentell auf Rinder zu übertragen (MOHLER u. a.), was dann zu der Bezeichnung "Stomatitis vesicularis des Pferdes und des Rindes" führte. (MOHLER 1917). Sehr bemerkenswert war der Ausbruch im Staate New-Jersey 1926, da dabei nur Rinder erkrankten und zwar mit einer bis dahin kaum beobachteten Heftigkeit. (COTTON 1927). Bei dem späteren Auftreten der Stomatitis vesicularis in USA handelte es sich vorwiegend um Erkrankungen des Rindes.

Es wurde bereits frühzeitig über gelungene Übertragungen der Seuche im Experiment auf das Schwein berichtet. (MOHLER 1917; OLITZKY, TRAUM und SCHOENING 1926, COTTON 1927, WAGENER 1931). Jedoch konnte ein Auftreten unter natürlichen Verhältnissen nicht beobachtet werden. Erst Jahre später wurde über vier Fälle von Stomatitis vesicularis beim Schwein berichtet; 1941 in Venezuela (DE BASTERRECHEA-ELLORIETTA 1943), 1943 in Columbia (REYES 1946), 1943 in Missouri (SCHOENING 1943; SANDERS, OWIN 1944) und 1944 in Colorado (HEINY 1945), alle Fälle innerhalb einer Zeit von vier Jahren. Das Virus wurde jedoch lediglich in Missouri isoliert. Eine Infektion von Schafen und Ziegen ist, wenn sie überhaupt vorkommt, selten. COTTON (1927), SHAHAN, FRANK und MOTT (1946) und KOWALCZYK (1952) konnten beim Schaf durch Einimp-

fung des Virus in die Zunge oder den Gaumen keine Erkrankung hervorgerufen. Über einen Erfolg berichtete nur WAGENER (1931). Da einige Schafe virus- neutralisierende Substanzen unspezifischen Charakters im Serum zu besitzen scheinen und da andere Erkrankungen beim Schaf auch Stomatitisläsionen hervorrufen, sollte nur die Isolierung des Virus als Beweis einer Infektion betrachtet werden. (KOWALCZYK 1952). FRANK, APPLEBY und SEIBOLD (1945) berichteten über intracerebrale Infektion von Pferden, Rindern und auch von Schafen. Es entstand immer eine Encephalitis.

Die Empfänglichkeit von Rotwild, Nabelschweinen und Antilopen ist vollständig unbekannt, obwohl die Möglichkeit besteht, daß sie als Reservoir des Virus dienen (HANSON 1952).

HEINY (1945) und MC. DERMID (1950) berichteten beide von einem Hund mit Läsionen auf der Zunge während einer Epizootie. Es wurde jedoch weder das Virus isoliert, noch serologisches Beweismaterial einer Infektion erhalten. Für experimentelle Infektionen waren Hunde refraktär, antworteten jedoch auf intravenöse Injektionen des Virus mit Antikörpertitern von 10^2 , die etwa denen bei den viel empfänglicheren Frettchen entsprachen. (KOWALCZYK 1954).

WAGENER (1931) gelang zum ersten Mal die Übertragung des Virus auf Katzen. Diese Übertragung verlief eindeutig mit Lokalerscheinungen bei einem der fünf Tiere. Infektionen unter natürlichen Verhältnissen sind bei Katzen noch nicht bekannt.

Küken waren gegenüber natürlicher oder künstlicher Infektion refraktär, antworteten aber auf intravenöse Injektion ebenfalls mit entsprechend hohen Antititern wie die viel empfänglicheren Frettchen (KOWALCZYK 1954).

OLITZKY berichtete über erfolgreiche Übertragung des Virus auf Kaninchen und zwar auf die Schleimhaut der Lippen und Backen, wo typische Blasen entstanden. Auch konnte er auf der Hornhaut des Kaninchens nach Cocainisierung und Scarification feinste Bläschen erzeugen. (OLITZKY 1927).

Die Übertragung des Virus auf weiße und wilde Ratten ist erstmalig WAGENER (1931) gelungen. Er konnte Erstinfektion und weiterhin die Fortzuchtung des Virus beider Stämme in Passagen durch vorsichtige intracutane Injektion in die Sohlenhaut des Metatarsus bewirken. Die Blasenbildung an

der Infektionsstelle trat bei der Ratte 24 - 72 Stunden nach der Infektion auf und hatte dasselbe Aussehen wie beim Meerschweinchen. Ein wesentlicher Unterschied ist jedoch der, daß bei der Ratte niemals Generalisation auftritt. Wurde das Virus intracerebral eingepflegt, so starben gewöhnlich alle Tiere (OLITZKY 1934).

COTTON (1927) wie auch WAGENER (1931) gelang es nicht, das Virus auf weiße oder graue Mäuse zu übertragen. Dagegen konnte WAGENER nachweisen, daß das Virus nach künstlicher Übertragung in der weißen Maus, ohne sichtbare Veränderungen zu erzeugen, mehrere Tage lang überleben und auch von Tier zu Tier übertragen werden konnte. Intracerebräl injizierte Virusmengen töteten Mäuse sehr schnell. (SABIN, OLITZKY 1937).

Tauben erwiesen sich bei den bisher ausgeführten Versuchen als unempfindlich.

KOWALCZYK und BRANDLY (1954) untersuchten 16 Hamster im Alter von vier Monaten und von 14,4 Wochen. Auf intracerebrale Beimpfung mit dem Virus der Stomatitis vesicularis starben am zweiten Tag vier Hamster der älteren Gruppe und vier der jüngeren Gruppe mit Zeichen generalisierter Paralyse. Jedes der vier Tiere beider Altersgruppen, die durch nasale Inoculation des Virus infiziert worden waren, starb sechs Tage später mit Zeichen von Pneumonie, nasalem Eiter, Kurzatmigkeit und hoher Körpertemperatur. Intracardiale Beimpfung hatte keine pathogene Wirkung. Von den vier Monate alten Hamstern waren vier vollständig refraktär gegenüber intraperitonealer Einimpfung und einer von dreien der fünf Wochen alten Hamster entwickelte eine späte Paralyse und starb an den Folgen der Ansteckung.

Die Empfänglichkeit der Chinchillas wurde an acht einjährigen Tieren untersucht. Bei intracerebraler Beimpfung zeigten sich am zweiten Tag Zeichen von Incoordination, klonischen und tonischen Anfällen, generellen Krämpfen, Paraplegie und Paralyse, am dritten Tag trat der Tod ein. Nach intranasaler Inoculation kam es am zweiten Tag zu Appetitlosigkeit, Fieber, Schnupfen, beiderseitiger seromucöser nasaler Eiterung und Erschöpfung. Während der nächsten fünf Tage entwickelte sich eine fortschreitende Dyspnoe und die Temperatur fiel auf subnormale Werte ab, die bis zum Tode am siebten oder achten Tag post infectionem beibehalten wurde. Der Tod trat durch Pneumonie ein, was durch histopathologische Untersuchungen und durch Virusiso-

lation aus den erkrankten Lungen bewiesen werden konnte. Zwei Chinchillas, die gleichzeitig in die Haut der Fußsohlen und die Mundschleimhaut infiziert worden waren, zeigten keinen lokalen Effekt, doch war vom sechsten Tag an eine leichte Paraplegie der Hinterläufe offensichtlich. In der Zwischenzeit kam es zu tonischen und klonischen Krämpfen aller Glieder, intermittierendem Tremor des Kopfes und Schiefhals. Die Körpertemperatur erhöhte sich am fünften und sechsten Tage deutlich, fiel jedoch am siebten und achten Tag auf subnormale Werte ab. Der Tod trat durch generalisierte Paralyse ein (KOWALCZYK, BRANDLY 1954).

Frettchen wurden ebenfalls von KOWALCZYK, HANDSON und BRANDLY (1955) intradermal, intracardial und intranasal beimpft. Nach Injektion in die Mundschleimhaut entwickelten sich am vierten und fünften Tag gut ausgebildete fortschreitende Läsionen der Zunge, des Zahnfleisches, der Lippen und der Haut der Fußsohlen. Außerdem bestand Appetitlosigkeit, Ruhelosigkeit, Fieber und Speichelfluß. Nach sieben bis acht Tagen trat die Genesung ein. Nach intranasaler Einimpfung des Virus kam es auch zu Läsionen der Mundschleimhaut, die jedoch nicht sehr ausgedehnt waren, während die Ulcera der Fußsohlen stärker betont waren. Intracerebrale Beimpfung von zwei Tieren ergab allgemeine Krankheitszeichen wie Appetitlosigkeit, Fieber, Müdigkeit und Bläschenbildung an der Mundschleimhaut und den Fußsohlen. Ein Tier starb an Paralyse, das zweite genas. Nach intracardialer Injektion des Virus kam es wieder zu den üblichen Prodromalerscheinungen, die Heilung setzte jedoch später ohne Komplikationen ein. Einimpfung in die Fußsohlen von zwei Tieren ergab Anschwellung der umgebenden Bezirke. Es entwickelten sich einige Bläschen, die bald platzten und Ulcera zurückließen. Generalisation des infektiösen Prozesses wurde nicht beobachtet und die Heilung ging schnell vor sich. Bei Injektion in die scarifizierte Cornea kam es zu leichter Conjunktivitis und Keratitis, andere Gebiete oder Gewebe des Körpers wurden jedoch nicht angegriffen.

Da die experimentelle Infektion von Meerschweinchen ein Musterbeispiel des Infektionsablaufes darstellt, soll sie später ausführlich in einem besonderen Abschnitt besprochen werden.

2.) Die Wirkung des Virus auf den Tierkörper.

Bei den meisten Mitteilungen über die Stomatitis vesicularis standen die kli-

nischen Erscheinungen im Vordergrund. Dabei wurde immer wieder hervorgehoben, daß letztere mit denen der M.K.S. weitgehend übereinstimmen.

Von MOHLER (1917) und auch COTTON (1927) wurde die Inkubationszeit des Virus bei natürlicher Ansteckung auf 36 Stunden bis neun Tage angegeben. Meistens beträgt sie zwei bis fünf Tage. OLITZKY, TRAUM und SCHOENING (1926) sahen bei künstlicher Infektion von Pferden Inkubationszeiten von 36 - 72 Stunden und unter gleichen Bedingungen bei Schweinen solche von 24 - 48 Stunden.

Der offensichtliche Ausbruch der Krankheit, der sich in Gestalt geröteter Stellen an der Backen- und besonders der Mundschleimhaut ankündigt, ist meist von einer Temperatursteigerung, die 41 - 42° erreichen kann, begleitet. Sie beginnt etwa 18 - 24 Stunden nach der Infektion, bevor irgendwelche sonstigen Lokalerscheinungen sichtbar sind und fällt mit dem Auftreten letzterer ungefähr 38 - 44 Stunden nach der Infektion ab. (COTTON 1927).

Den die örtlichen Erscheinungen einleitenden Rötungen auf der Mundschleimhaut folgen rasch aufbrechende, graurötliche Blasen, die sich nur verhältnismäßig flach über der Schleimhautoberfläche erheben. Sie erreichen Fünfpennig- bis Fünfmaststückgröße und sind mit klarer bzw. gelblicher, seröser Flüssigkeit gefüllt. Ebenso schnell wie die Blasen auftreten, platzen sie auch, so daß klinisch meist erst ihre Residuen festgestellt werden; An den Rändern der früheren Blasen befinden sich in der Abstoßung begriffene Epithelreste, die eine grau- bis blaurote Erosion einfassen. Nicht selten konfluieren sie und bilden dann eine mehr oder weniger umfangreiche Wundfläche auf der Mundschleimhaut, besonders auf der Zunge. (WAGENER 1933).

Der ganze Prozeß der Blasenbildung ist bis zu seinem Ende meistens von starkem Speichelfluß begleitet.

Der Sitz der Blasen ist vornehmlich die Mundschleimhaut. Hier sieht man sie überwiegend auf der Zunge und zwar auf dem Zungenrücken und der Zungenspitze. Weiter treten auch an der Backenschleimhaut sowie am oberen und unteren Gaumen Bläschen auf. Zuweilen werden sie auch an den Lippen gesehen; hier befinden sie sich gern am Übergang zur behaarten Haut,

während letztere selbst in der Regel frei von Veränderungen bleibt. (BURTON 1917).

Die Mehrzahl der Berichte über die ersten Seuchenausbrüche bei Pferden in USA heben hervor, daß der Krankheitsprozeß auf die Mundschleimhaut beschränkt bleibt. Auch beim Rind und Schwein beschränkt sich das Leiden oft auf die Mundhöhle, doch tritt gelegentlich an anderen Körperstellen Blasenbildung auf. Voraussetzung für das Auftreten von Sekundärblasen oder generalisierten Veränderungen ist der Übertritt des Virus in das Blut. Der bei der Stomatitis vesicularis beobachtete Temperaturanstieg, der meist kurz vor oder mit dem sichtbaren Ausbruch der Blasen einsetzt, deutet auf den Übertritt des Virus ins Blut hin, wo es zu dieser Zeit auch tatsächlich nachweisbar ist (WAGNER 1933). Bei generalisierten Erkrankungen tritt Blasenbildung an den Extremitätenspitzen auf. COTTON (1927) sah Huferkrankungen bei Pferden auch nach künstlicher Infektion. Die Blasen haben beim Pferde vorzugsweise ihren Sitz am Kronrand und am Ballen.

Wie beim Pferde die Huferkrankungen, so beschränken sich auch beim Rind und Schwein die Klauenerkrankungen meist nur auf einzelne Füße. Bei Rindern ist zuerst von LAMB (1918) und dann auch von COTTON (1927) beim Ausbruch in New Jersey Blasenbildung an den Zitzen von Kühen gesehen worden. Sie traten manchmal vor den Blasen in der Mundhöhle in Erscheinung. Dabei erstreckte sich in einzelnen Fällen die Blasenbildung auf alle vier Striche und führte zu einer vollständigen Loslösung der Haut an diesen Stellen, so daß das Melken unmöglich wurde.

Meistens erfolgte das Auftreten von Blasen an den Extremitätenspitzen wie auch am Euter zeitlich nach der Blasenbildung in der Mundhöhle. Bei den Beobachtungen COTTONS (1927) erfolgte sie an den Extremitäten vier bis fünf Tage nach der Infektion oder zwei bis drei Tage nach der ersten Blasenbildung in der Mundhöhle. BURTON (1917) sah die Huferkrankungen beim Pferde zwei bis acht Tage nach dem Auftreten der Munderkrankung.

Der Heilungsprozeß setzt bei der Stomatitis vesicularis meist recht schnell ein. Die Blasen platzen, nachdem sie den stärksten Füllungszustand erreicht haben und es bleibt eine rote Erosion, deren Ränder zunächst noch mit grauen Epithelfetzen bedeckt sind, zurück (MOHLER 1930). Die Ero-

sion bedeckt sich oft mit einem grauen Belag, unter dem die Heilung vom Rande her rasch beginnt. (COTTON 1927). In nicht komplizierten Fällen vollzieht sich die vollständige Restitutio in ein bis zwei Wochen nach dem Platzen der Blasen.

3.) Verlauf und Nachkrankheiten der Stomatitis vesicularis.

Wenn auch das klinische Bild der Stomatitis vesicularis weitgehend dem der M. K. S. gleicht, so läßt sich doch feststellen, daß der Verlauf im Allgemeinen milder und auch schneller ist. Allerdings können bei der Stomatitis schwere Sekundärinfektionen auftreten. LAMB (1918) berichtete über starke nekrotische Veränderungen der Zungenschleimhaut. Wenn auch im akuten Anfall kaum Todesfälle auftreten, so werden sie im Verlauf von Sekundär- oder Nachkrankheiten doch hin und wieder beobachtet.

Ein Modell des Infektionsablaufes bei der Stomatitis vesicularis stellt die experimentelle Infektion am Meerschweinchen dar. An ihr tritt die Zweiphasigkeit der Erkrankung deutlich in Erscheinung. Nach 19 - 24 Stunden ist die Infektionsstelle, nämlich die cutane Sohlenhaut des Metatarsus, gerötet und geschwollen (COTTON 1927). Die Temperatur des Meerschweinchens steigt dabei auf 39 - 41°. Von der 44. - 50. Stunde nach der Infektion tritt die sogenannte Impfaphthe deutlich hervor. Gewöhnlich fällt dann gleichzeitig die Temperatur auf die Norm zurück. Am 5. - 11. Tag, gewöhnlich zwischen dem 7. - 8. Tag, tritt dann bei etwa 50% der Meerschweinchen die Generalisation ein. Ihr Sitz ist gewöhnlich die nicht infizierte Planta oder eine bzw. beide Volae, seltener die Zunge. An den Lippen sieht man nur ausnahmsweise einmal generalisierte Aphthen. Die Blasen erstrecken sich oft über die ganze Plantarfläche des Metatarsus und ergreifen auch manchmal eine oder mehrere Zehen. Die Blase enthält anfänglich wasserklare Flüssigkeit. Wenn die Haut abgerissen wird, sieht man eine hochgerötete Wundfläche. Die Blasen trocknen dann gewöhnlich rasch ein und die trockene Haut wird abgestoßen. Zuweilen kann man beobachten, daß die Primärblasen schon nahezu vollständig eingetrocknet sind, wenn die Generalisation erfolgt. Die Heilung vollzieht sich gewöhnlich innerhalb von 10 - 15 Tagen, wenn keine bakteriellen Sekundärinfektionen eintreten. Die Allgemeinerscheinungen, die man beim Meerschweinchen beobachten kann, sind außer Fieber verminderter Appetit und schlechtes Allgemeinbefinden während der Blasenbildung. Die Mortalität bei intracu-

taner Injektion beträgt beim Meerschweinchen nach OLITZKY 1%. (WAGNER 1933).

Bei direkter intracerebraler Einimpfung minimaler infektiöser Virusmengen kommt es beim Meerschweinchen zunächst zu Mattigkeit, Sträuben des Felles und Schwäche der hinteren Extremitäten. Bei einem Teil der Tiere wird die Parese der Hinterläufe allmählich ausgeprägter und erreicht innerhalb von zwei bis drei Tagen das Stadium der vollständigen Paralyse. Diese Tiere gehen ein. COX und OLITZKY (1933) berichteten, daß bei ihren Versuchen ungefähr 60% der Tiere (bei Mäusen 100%) während des paralytischen Stadiums starben. Die überlebenden Tiere wurden teilweise wieder ganz gesund, zeigten jedoch manchmal noch ataktischen Gang oder behielten gelähmte Extremitäten. NAIDU (1935) gab eine weit geringere Letalität für Meerschweinchen und Mäuse an. In seinen Versuchen starben nur 4,5% der Meerschweinchen und 14% der Mäuse nach intracerebraler Infektion mit dem New-Jersey-Virus, dagegen kein Tier nach Inoculation des Indiana-Virus. Möglicherweise handelte es sich hier um Varianten der beiden Virusstämme.

Nach nasaler Eintröpfelung des Virus bei jungen und alten Meerschweinchen zeigten sich mit ganz wenigen Ausnahmen keine Krankheitszeichen. Ein einziges der zwölf neun Tage alten Tiere entwickelte am fünften Tage unterschiedlich starke Encephalitiszeichen, die nur 3 - 5 Tage anhielten. Das Tier wurde wieder vollständig gesund. Über zwei Monate alte Meerschweinchen zeigten auf nasale Infektion hin nie Krankheitszeichen. Ein Vergleich von jungen Meerschweinchen mit jungen Mäusen ergab: 1.) Beide Tierarten sind gegenüber intracerebraler Injektion gleich empfänglich. 2.) Die nasale Inoculation des Virus führt bei jungen Mäusen immer zu einer Encephalitis. 3.) Bei jungen Meerschweinchen tritt nur sehr selten nach nasaler Beimpfung eine Encephalitis auf. (SABIN, OLITZKY 1938).

Wenn Meerschweinchen und auch Mäuse älter werden, erwerben sie nicht nur bei intranasaler, sondern auch bei subcutaner, intramusculärer, intraperitonealer und intravenöser Beimpfung, jedoch nicht bei direkter Injektion in das Gehirn, eine Resistenz gegen das Virus der Stomatitis vesicularis. Diese Resistenz ist unabhängig von einer vorhergegangenen Ansteckung oder von der Gegenwart spezifischer oder nicht spezifischer Antikörper im Blut und tritt bei Meerschweinchen vom siebten Lebenstag an, bei Mäusen vom 30. Lebenstag an auf. (OLITZKY, SABIN, COX 1936; SABIN, OLITZKY 1938).

Die Injektion des Virus in den linken Beinmuskel junger Meerschweinchen und Mäuse ruft als erstes Krankheitszeichen eine schlaffe Paralyse der beimpften Extremität hervor, die fast immer tödlich ist; alte Tiere, die auf die gleiche Weise mit den größten Virusdosen beimpft wurden, überlebten, ohne Krankheitszeichen zu zeigen. Bei den jungen Tieren ergab sich kein Anhalt für eine Virusvermehrung im Blut. Am zweiten Tage enthielt die Milz das Virus, am vierten Tage nicht mehr. Gleichfalls am zweiten Tag fand man Viren im N. ischiadicus und im Lendenmark. Am vierten Tag, als die jungen Tiere schlaffe Paralyse beider hinterer Extremitäten zeigten, war das Virus noch in geringer Menge im rechten N. ischiadicus und im Rückenmark zu finden, aber nicht mehr im linken N. ischiadicus. Es ist dies ein Beweis, daß das hauptsächliche Erkranken des ZNS junger Meerschweinchen und Mäuse auf dem Wege über die die beimpften Muskeln versorgenden Nerven vor sich geht. Die Resistenz alter Tiere gegenüber intramuskulärer Injektion scheint an der Unfähigkeit des Virus, in das Nervensystem einzudringen, zu liegen. Es handelt sich hier um eine periphere Barriere, die wahrscheinlich im Muskel oder der myoneuralen Verbindung liegt, während nach nasaler Beimpfung alter Tiere wohl der periphere Nerv erkrankt (N. olfaktorius) und das Virus das Rhinencephalon anterior erreicht, dort aber das weitere Ausbreiten des Virus durch eine Barriere im ZNS verhindert wird (SABIN, OLITZKY 1937; SABIN, OLITZKY 1938).

Direkte Einimpfung des Virus in den N. ischiadicus alter Meerschweinchen und Mäuse führte zu einer typischen paralytischen Erkrankung bei der Hälfte der Tiere. Das Virus konnte drei Tage lang im Nerven aufgefunden werden, jedoch nicht im Rückenmark oder Gehirn. Zu Beginn der Paralyse (6. Tag) konnte das Virus im Rückenmark nachgewiesen werden, aber nicht mehr im beimpften Nerv (SABIN, OLITZKY 1937; SABIN, OLITZKY 1938).

Intraoculare Injektion des Virus führte bei 15 Tage alten Mäusen zu einer tödlichen Encephalitis, einjährige Tiere überlebten jedoch mit wenigen Ausnahmen, ohne Krankheitszeichen zu zeigen (SABIN, OLITZKY 1937).

Obwohl das Virus der Stomatitis vesicularis bei Pferden, Rindern und Schweinen, soweit dies festgestellt werden konnte, auf natürliche Art keine Encephalitis hervorrief, war dies hingegen der Fall nach experimenteller intracerebraler Einimpfung bei Pferden, Rindern und auch Schafen (FRANK, APPLEBY und SEIBOLD 1945). Das gleiche war der Fall bei Affen, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten und Mäusen. Nach intranasaler Injektion und auf

anderem Wege erfolgter peripherer Inoculation bei Mäusen und Meerschweinchen kam es ebenfalls zu einer Encephalitis. (OLITZKY, SABIN, COX 1936; SABIN, OLITZKY 1938). Es mußten deshalb diese experimentellen Infektionen der Vollständigkeit halber erwähnt werden.

4.) Pathologische Anatomie und Histopathologie der Stomatitis vesicularis.

Das Virus der Stomatitis vesicularis ist epitheliotrop oder dermatrop, kann jedoch auch neurotrope Eigenschaften annehmen, wie bereits gezeigt wurde. Das spezifische Produkt des dermatropen Virus, die Blasen oder Aphthen, lassen sich nach Sitz und Aufbau nicht von jenen der M. K. S. unterscheiden. Fast regelmäßig fehlen Organveränderungen, in ganz geringem Maße jedoch greift das dermatrope Virus Leber und Nieren von Meerschweinchen an.

Histologische Untersuchungen des spezifischen Krankheitsproduktes, der Blase oder Aphthe, haben ergeben, daß die ersten Veränderungen an den Soh-len infizierter Meerschweinchen in einer Schwellung und Verdickung der Epidermis infolge eines Ödems und zelliger Infiltration bestehen. Die Infiltration setzt sich hauptsächlich aus polymorphkernigen Neutrophilen und weniger zahlreichen Monozyten (sog. Makrophagen) zusammen. Nach 18 - 24 Stunden erscheinen die Bläschen zwischen den Epithellagen unmittelbar unter der Hornschicht. Letztere füllen sich zuerst mit Serum, dann mit Zellen (vor allem Neutrophilen). Nach 48 - 72 Stunden beginnt die Epithelnekrose. Die Blasen füllen sich mit Leukocyten und trocknen später ein. Nach 3 - 4 Tagen schält sich das Stratum corneum ab. Außerdem findet sich eine starke Proliferation des Stratum spinosum. Der Substanzdefekt im Bereich der Nekrose wird von einer Schicht aus Leukocyten und Epithelzellen ausgefüllt. Nach acht Tagen sind die Blasen völlig abgeheilt und durch ein stark vascularisiertes Granulationsgewebe ersetzt. (WAGENER 1933).

Die feineren cytologischen Veränderungen der sich entwickelnden Blase sind von OLITZKY und LONG (1928) am Meerschweinchen studiert worden. Die unmittelbar unter der Hornschicht gelegenen Zellen, dort wo sich später die Blasen entwickeln, sind geschwollen und lassen sich nicht so gut anfärben wie normale Zellen. Das Cytoplasma der befallenen Zellen zeigt Granulierung. Die Kerne schwellen an und erscheinen schließlich wie dicke Säcke mit einer dunkelblau gefärbten Membran. Die Nucleoli werden zuerst vakuolisiert und zerfallen dann. Sie werden oft in das Cytoplasma ausgestos-

sen. Kerneinschlußkörper kommen in zwei verschiedenen Typen vor: Die einen stellen kleine, eosinophile Körperchen dar, die mit denen von Guis beschriebenen übereinstimmen. Sie werden nicht nur in spezifischen Veränderungen gefunden, sondern auch in solchen, die nicht durch das Virus hervorgerufen werden. Die anderen sind als mittelgroße, 1-2 μ dicke Körperchen gewöhnlich in großer Zahl 48 Stunden nach der Infektion vorhanden. Sie ähneln den Kernkörperchen von Varizellen und Herpes. (WAGENER 1933; BARNARD 1937).

Nach intracerebraler Injektion des Virus in das Gehirn junger und alter Meerschweinchen und auch Mäuse zeigte die histologische Untersuchung des Gehirns und des Rückenmarks Veränderungen der grauen und weißen Substanz. Am Gehirn selbst fanden sich ein allgemeines Ödem, leichte perivaskuläre, mononucleare Infiltration und undeutliche, diffuse monocytische Reaktion, zusammen mit leichter Vergrößerung der Gliazellkerne. Viele Ganglienzellen zeigten verschiedene Stadien der Degeneration. Das Rückenmark war der Sitz entsprechender Veränderungen. Die Kerne vieler Nervenzellen enthielten acidophiles, granuläres Material. Einschlußkörper wurden nicht gefunden (COX, OLITZKY 1933). NAIDU (1935) berichtete, daß Tiere, die mit dem New-Jersey-Virus infiziert worden waren, im Anfangsstadium eine Meningitis zeigten. Mit dem Einsetzen klinischer Erscheinungen traten myelitische Prozesse auf, die bei Tieren mit typischer Lähmung gegenüber den encephalitischen Veränderungen in den Hintergrund traten. Während des Höhepunktes der Lähmung herrschte das Bild einer Meningo-Encephalo-Myelitis lymphocytaria vor. Die mit Indiana-Virus infizierten Tiere zeigten nur meningitische Erscheinungen mit mehr oder weniger starken perivaskulären Infiltraten von lymphoiden Zellen in der Nähe der Ventrikel.

Die gleiche Empfänglichkeit junger und alter Meerschweinchen und Mäuse gegenüber intracerebraler Einimpfung kann dadurch erklärt werden, daß das auf diesem Wege injizierte Virus sich hauptsächlich in einem "offenen System" ausbreitet; (die Läsionen zeigten fast immer Verbindung mit den Ventrikeln und ihren Ausläufern). Weiter ergab sich, daß bei alten Tieren das ZNS als ganzes, obwohl es gegenüber neuronaler Nekrose resistenter ist, durch Vermehrung des Virus erkrankt und so zum Exitus führt. (SABIN, OLITZKY 1938).

Bei jungen Meerschweinchen und Mäusen kam es nach intranasaler Injektion

des Virus zur Nekrose einer langen Kette von Nervenzellen. Sie begann mit denen der olfaktorischen Mukosa und breitete sich im Bereich des N. olfactorius aus. Die Läsionen waren dort am ausgeprägtesten zu finden, wo die Zellkörper der Nervenzellen lagen und nicht entlang des Weges, der eine Gruppe von Nervenzellen mit einer anderen verbindet. Dies spricht für das Fehlen einer Verbindung zwischen den erkrankten Zonen und den normal erscheinenden, dazwischen liegenden Gebieten. Die Annahme, daß die Hauptausbreitung des Virus in diesem Falle in einem "geschlossenen System" vor sich geht, gründet sich auf das Fehlen von Läsionen in nicht miteinander verwandten Gebieten. Bei jungen Tieren breitet sich das Virus vom Rhinencephalon anterior auf den Rest des Gehirnes aus (Tod durch Encephalitis), während in alten und resistenten Mäusen und Meerschweinchen dies nicht geschieht, da anscheinend im Rhinencephalon anterior die Ausbreitung des Virus durch eine Barriere aufgehalten wird. (SABIN, OLITZKY 1937; SABIN, OLITZKY 1938).

Ebenfalls SABIN und OLITZKY (1937; 1938) beschäftigten sich mit der Art der Erkrankung des ZNS junger Tiere nach peripherer (intramuskulärer, intranervaler, intraocularer) Beimpfung und mit den Faktoren der Resistenz alter Tiere. Auch nach peripherer Inoculation zeigt das Beweismaterial die Ausbreitung des Virus in einem "geschlossenen System" von Nervenzellen und ihren Fortsätzen, wenigstens im Stadium vor der neuralen Nekrose, da die Verteilung der Läsionen im ZNS von den zentralen Verbindungen der primären Neurone, die mit der beimpften Stelle verbunden sind, abhängt.

5.) Immunität nach Infektion mit dem Virus der Stomatitis vesicularis.

Nach Infektion mit dem Virus der Stomatitis vesicularis entwickelt sich beim Rind eine spezifische Immunität von kurzer Dauer. Innerhalb von 30 - 60 Tagen nach der Genesung können viele Tiere experimentell mit demselben Virusstamm reinfiziert werden und wieder tritt eine Stomatitis auf. Die Tiere besitzen zur Zeit der Reinfektion hohe Antikörpertiter im Serum, die durch Neutralisation des Virus in Eikulturen bestimmt wurden. (KOWALCZYK 1952). Gewöhnlich verschwinden die Antikörper im Blut innerhalb von sechs Monaten. Es scheint, daß die Zahl der Krankheitsträger äußerst gering sein muß, sonst würden enzootische Herde häufiger auftreten. (HANSON 1952).

Einen ausführlichen Bericht über die Immunität nach Infektion mit Stomatitis vesicularis lieferten auch OLITZKY, TRAUM und SCHOENING (1926), COTTON (1927), LONG und OLITZKY (1928), WAGENER (1933), sowie GALLO und LUGO (1950).

6.) Die Differentialdiagnose der Stomatitis vesicularis.

Differentialdiagnostische Schwierigkeiten bestehen zwischen der Stomatitis vesicularis und der Maul- und Klauenseuche einerseits und zwischen der Stomatitis vesicularis und dem vesiculären Exanthem des Schweines andererseits.

a.) Stomatitis vesicularis (VS) und Maul- und Klauenseuche (MKS).

Eine Unterscheidung der VS von der MKS allein durch klinische Beobachtung ist praktisch unmöglich. Es wurde daher im Laufe der Jahre eine große Zahl von Methoden angegeben, um diese beiden Krankheiten richtig zu diagnostizieren. Die wichtigsten dieser Methoden seien hier kurz zusammengestellt:

α.) Die Unterscheidung des VS- vom MKS-Virus durch Filtration. (GALLOWAY, ELFORD; 1933). Es konnte gezeigt werden, daß die Partikelgröße des infektiösen Agens der VS 70 - 100 mμ beträgt. Dieser Größenwert, der für beide Stämme der VS derselbe ist, ist ungefähr 8 x so groß wie der des MKS-Virus (8 - 12 mμ). Dies wird von den Verfassern als direkter Beweis für die Verschiedenheit der beiden Krankheiten betrachtet.

β.) Bestimmung der Infektiosität im Chorion-Allantoissack von Hühnerembryonen (BURNET, GALLOWAY 1934; GALLOWAY, ELFORD 1935). Die Verfasser wiesen nach, daß beide Stämme der VS im Chorion-Allantoissack von Hühnerembryonen gezüchtet werden können.

γ.) Studium der p_H -Stabilitätsreihe des infektiösen Agens (PYL, KLENK 1933; PYL 1934; REPPIN, PYL 1934). Es sei hier nur so viel gesagt, daß mit dem von PYL angegebenen sog. "Realkalisierungseffekt" keine genaue Unterscheidung der beiden Viren gemacht werden kann.

- 8.) WAGENER (1933) gab an, daß der passive Immunisierungsversuch gegebenenfalls mit zur Differentialdiagnose herangezogen werden könnte. Jedoch wies WAGENER wie auch andere Wissenschaftler darauf hin, daß der Schwerpunkt der Differentialdiagnose auf den Übertragungsversuch auf das Pferd zu legen ist, da Pferde praktisch nie vonder MKS befallen werden.

Alle bisher erwähnten Methoden stützen sich letzten Endes auf die Empfänglichkeit der Testtiere und die Virulenz des verwendeten Materials. Es ist zweifelhaft, ob diese Nachweise ausreichen. Nach dem Kriege wurden neue, bessere Unterscheidungsmöglichkeiten entwickelt, von denen wieder die wichtigsten kurz angeführt werden sollen:

- 9.) Die Unterscheidung der VS und der MKS durch die Komplementbindungsreaktion (BROOKSBY 1948). Die Komplementbindungsreaktion mit dem VS-Virus (als Antigen) und seinem Antiserum (Antikörper) zeigt, daß die Komplementbindung typenspezifisch für beide Stämme des VS-Virus ist. Es wurde keine Kreuzreaktion mit irgendeinem der drei Typen des MKS-Virus gefunden.
- 5.) Die Unterscheidung der VS und der MKS mit Hilfe der Beimpfung von Mäusen (CUNHA, EICHHORN, MATA 1955). Die Verfasser konnten zeigen, daß das MKS-Virus für 7 - 8 Tage alte, intraperitoneal beimpfte, noch säugende Mäuse infektiös ist, aber keine Pathogenität für 30 - 50 Tage alte, intracerebral injizierte, erwachsene Mäuse zeigte. Das Muskelgewebe mit MKS infizierter und danach verendeter Babymäuse hatte einen wesentlich höheren Virustiter als das Gehirn. Die Komplementbindungsreaktion war mit Antigen aus Muskelgewebe positiv; mit Gehirnantigen jedoch stets negativ. Die untersuchten Stämme der VS waren für Mäuse beider Altersgruppen infektiös. Erwachsene Mäuse erwiesen sich bei intracerebraler Beimpfung empfänglicher als Babymäuse bei intraperitonealer. Das Gehirn erwachsener Mäuse enthielt nach intracerebraler Injektion des VS-Virus größere Virusmengen als die Muskulatur. Bei Babymäusen war der Titerunterschied zwischen Gehirn und Muskel nicht so deutlich. Die Komplementbindungsreaktion war positiv mit dem Gehirn von erwachsenen Mäusen und Babymäusen, dagegen negativ mit der Muskulatur erwachsener Mäuse und positiv oder negativ mit der Muskulatur von Babymäusen. Die Verfasser empfehlen, den Mäusetest, der eine sichere

re Differenzierung beider Viren ermöglicht, als Ergänzung der in manchen Fällen unzureichenden Komplementbindungsreaktion anzusehen.

b.) Stomatitis vesicularis (VS) und vesiculäres Exanthem (VE) des Schweines.

Die Differentialdiagnose beim Schwein wurde im Sommer 1952 durch das erste Erscheinen des vesiculären Exanthems außerhalb der Westküste Amerikas, wo es über ein Jahrzehnt enzootisch war, sehr kompliziert. Die klinischen Anzeichen beim Schwein von VS, VE und MKS sind so ähnlich, daß Übertragungsversuche und serologische Reaktionen zur Unterscheidung nötig sind. Die MKS befällt Schweine und Rinder, das VE Schweine und manchmal Pferde, die VS jedoch alle drei Tierarten. Auch das VE wird durch ein Virus hervorgerufen, von dem es sechs serologische Typen gibt. (BROOKSBY 1955). Auch für die Unterscheidung der VS und des VE gibt es mehrere Reaktionen, die jedoch teuer und langwierig sind und auf die hier nicht eingegangen werden kann. Die wichtigste Methode sei jedoch erwähnt:

Die Komplementbindungsreaktion (BANKOWSKY, KUMMER 1955). Die Verfasser konnten diese Methode zur Diagnose der VS und zur Unterscheidung von der VE entwickeln. Die Komplementbindungsreaktion war typenspezifisch für beide Stämme des VS-Virus und es konnte keine wesentliche Kreuzbindung mit den Typen A₄₈, B₅₁, C₅₂ und D₅₃ des VE-Virus gefunden werden.

7.) Behandlung und Bekämpfung der Stomatitis vesicularis.

Sie stellt bei dem meist gutartigen Charakter der Erkrankung kein Problem dar. Immerhin kann eine Lokalbehandlung zur Verminderung von Sekundärinfektionen und zur rascheren Abheilung angezeigt sein, da die Nachkrankheiten zuweilen bei dieser Seuche schwere Schädigungen und Verluste gebracht haben. Als Lokalbehandlung wird allgemein eine adstringierende, desinfizierende Therapie empfohlen. (TEIDEBOLD, MATHER, MERILLAT 1916; BURTON 1917; GREGG 1917).

Neben einer symptomatischen Behandlung ist bei stärkerer Seuchenausbreitung auch die Anwendung von Sperrmaßnahmen gefordert worden.

Eine spezifische Therapie ist bisher nicht bekannt.

B. Stomatitis vesicularis beim Menschen.

1.) Krankengeschichten von vier an Stomatitis vesicularis erkrankten Patienten.

a.) Fall 1.

Der Patient war ein 26 jähriger Mann, der vier experimentell infizierte Färsen im Anfangsstadium der Krankheit behandelt hatte. 30 Stunden später fühlte er sich ungewöhnlich müde, es stellten sich Muskelschmerzen in den Beinen, Schmerzen der Augen und der Brust ein. Während des Abends hatte er wiederholt Schüttelfröste, die Temperatur betrug um 22° 40° C. Zu dieser Zeit wurde dann auch ein Arzt gerufen, der den Pat. als akut krank beschrieb; Er schüttelte sich im Bett, klagte über Benommenheit, substernale Schmerzen und allgemeines Schwächegefühl. Über der unteren linken Brustseite konnten später zahlreiche feuchte inspiratorische und expiratorische RG gehört werden. Die Behandlung bestand aus Allgemeinmaßnahmen und einer einmaligen intramuskulären Injektion von 400 000 E. Penicillin. Das Kältegefühl, begleitet von starken Muskelschmerzen, hörte während der Nacht auf. Am folgenden Morgen hatte sich der Pat. wesentlich gebessert und blieb auch die folgenden drei Tage ohne Symptome.

Am 5. Tag flackerte die Krankheit plötzlich wieder auf und es kam zu Schüttelfrost, Kopfschmerzen und leichtem Halsweh. Die Temperatur betrug $38,9^{\circ}$ C., beide Tonsillen waren gerötet und angeschwollen. Sonst wurden keine Abnormalitäten gefunden. Es wurden wieder 400 000 E. Penicillin gegeben. Die Muskelschmerzen, das Schwächegefühl und das Fieber ($38,6^{\circ}$ C.) hielten am 6. Tag noch an, ließen jedoch am 7. Tag wesentlich nach. Am 8. Tag fühlte sich der Pat. subjektiv und objektiv gut mit Ausnahme einer Rötung der Rachenschleimhaut, leichter Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Eine Röntgenaufnahme des Thorax war o.B., ebenso das Blutbild. Die Gesundung verlief ohne Rückfälle.

Serum, das einige Wochen vor der Krankheit abgenommen worden war,

enthielt keine Antikörper gegen das Virus der Stomatitis vesicularis. Das Serum jedoch, das 17 Tage nach Beginn der Erkrankung kontrolliert wurde, neutralisierte $10^{4,5}$ LD₅₀ Dosen und nach 25 Tagen ebenfalls noch 10^4 LD₅₀ Dosen des Virus. (HANSON, RASMUSSEN, BRANDLY, BROWN 1951).

b.) Fall 2.

Ein 40 jähriger Mann behandelte dieselben vier Färsen am gleichen Tag wie Fall 1. Der Beginn der Erkrankung war plötzlich, ungefähr 30 Stunden nach der Ansteckung. Es traten schwere allgemeine Muskelschmerzen auf, hauptsächlich auf der Brust. Soweit beurteilt werden konnte, war der Schmerz jedoch nicht pleuritischer Natur. Kopfschmerzen, Muskelrheumatismus und Müdigkeit deuteten an, daß der Pat. Fieber hatte, doch wurde die Temperatur nicht gemessen. Bereits nach 5 Tagen war der Pat. wieder fast völlig gesund.

Serum, das 17 Tage nach Krankheitsbeginn abgenommen wurde, neutralisierte $10^{3,5}$ LD₅₀ Dosen, jenes vom 25. Tag 10^4 LD Dosen des Virus. (HANSON, RASMUSSEN, BRANDLY, BROWN 1951).

c.) Fall 3.

Ein 32 jähriger Mann bespritzte sich mit virushaltigem Material, während er infizierte Allantoisflüssigkeit verimpfte. Die Krankheit setzte ungefähr um die Mittagszeit, 48 Stunden nach der Ansteckung, ganz plötzlich ein. Es traten Schmerzen in der Beinmuskulatur, im Rücken und in den Augen auf. Während des Nachmittags nahmen die Benommenheit und die Kopfschmerzen zu, die Temperatur betrug um $16^{\circ} 38,9^{\circ}$ C. Um 19^h kam es zu Schüttelfrost, der, begleitet von allgemeinen Muskelschmerzen, den frühen Abend über anhielt. Zwischen 21 und 22^h schwitzte der Pat. stark, die Temperatur sank auf $37,8^{\circ}$ C., der Schüttelfrost hörte auf und der Pat. besserte sich zusehends. 24 Stunden nach Beginn verschwand auch die Müdigkeit und der Pat. fühlte sich wieder gesund. Die einzigen Abnormalitäten, die beobachtet werden konnten, waren eine Rötung der Mund- und Rachenschleimhaut sowie eine kleine rote Papel auf der Unterlippe. Die Röntgenaufnahme des Thorax war o.B., ebenso Hämoglobinwert, Leukozytenzahl und Differentialblutbild.

Am 4. Tag kam es plötzlich wieder zu allgemeinem Krankheitsgefühl, Muskelschmerzen, Kopfweh, Appetitlosigkeit, Schüttelfrost und Temperatur von $39,5^{\circ}\text{C}$. Obwohl die Symptome leichter waren als am Tage des Beginns, war der Pat. akut krank. Die Haut fühlte sich heiß und trocken an, die Conjunktiven waren entzündet, auch Mundgeruch war vorhanden. Die Papel an der Schleimhaut der Unterlippe hatte sich in ein kleines, herpetiformes Ulcus von ungefähr 2 mm Durchmesser mit einer grauen Umrandung verwandelt und war peripher von einem intensiven Erythem umgeben. Die Tonsillen waren geschwollen, ebenso die cervicalen und submentalen Lymphknoten. Andere Lymphadenopathien waren nicht zu finden, Milz und Leber waren nicht palpabel. Thoraxaufnahme o.B., Leukozytenzahl 10800. Krankheitsgefühl, Appetitlosigkeit, Muskelschmerzen und Fieber ($38,4^{\circ}\text{C}$) hielten die nächsten Tage noch an. Dann jedoch kam es zu einer prompten und vollständigen Genesung. Antibiotische Therapie wurde in diesem Fall nicht angewendet.

Serum, das 7 Tage vor und 2 Tage nach Beginn der Erkrankung abgenommen worden war, enthielt keine neutralisierenden Antikörper gegen das Virus der Stomatitis vesicularis. Serum vom 10. Tag nach Krankheitsbeginn neutralisierte 10^2 LD₅₀ Dosen und am 18. Tag 10^4 LD₅₀ Dosen des Virus. Blutagarplatten und Hühnerembryonen, die mit Blut vom 4. Krankheitstage beimpft worden waren, konnten kein infektiöses Agens zu Tage fördern. Ebenso konnte Speichel, der innerhalb von 6 Stunden nach Krankheitsbeginn gesammelt und auf Eier und Meerschweinchen verimpft worden war, kein Virus nachweisen. (HANSON, RASMUSSEN, BRANDLY, BROWN 1951).

d.) Fall 4.

Ein Wissenschaftler, der mit dem New-Jersey-Typ des Virus der Stomatitis vesicularis arbeitete, erkrankte ebenfalls. Es war beobachtet worden, daß eine Kuh Schleim aus ihrem Maul in sein Gesicht und seine Augen gespritzt hatte. Am Nachmittag des nächsten Tages fühlte sich der Pat. krank und bekam Schüttelfrost. In den folgenden Tagen stellte sich Fieber ein und eine Angina mit kleinen umschriebenen, flachen Läsionen. Am 8. Tag nach der Infektion sank die Temperatur auf die Norm zurück und es kam zu einer teilweisen Abheilung der Schlunderkrankung. Am 12. Tag nahm der Pat. die Arbeit wieder auf.

Das infizierende Agens wurde durch Einimpfen des Patientenblutes in Brut-eier isoliert. Die folgenden Ergebnisse zeigten, daß dieses Agens das Virus der Stomatitis vesicularis vom Typ New-Jersey war:

- α.) Die Neutralisation des isolierten Agens in beimpften Eiern wurde mit zwei aufeinanderfolgenden Proben des Pat.-Serums vom 14. und 80. Tag nach der Infektion und mit Anti-VS-Serum des Rindes vom Typ "New Jersey" ausgeführt. Die Neutralisation mit zwei frühen Proben des Pat.-Serums vom 8. Tag vor und vom 1. Tag nach der Infektion gelang nicht.
- β.) Teste beim Meerschweinchen zeigten die Neutralisation des Pat.-Agens durch Anti-VS-Serum des Rindes vom Typ "New-Jersey", jedoch nicht mit normalem Rinderserum.
- γ.) Die Komplementbindungsreaktion, die mit dem Pat.-Agens als Antigen in Gegenwart von VS-Hyperimmun-Meerschweinchenserum vom Typ "New-Jersey" und "Indiana" ausgeführt wurde und ein ähnlicher Test mit Meerschweinchenserum eines Tieres, das nach Erkrankung durch das isolierte Agens wieder gesund geworden war und dem Virus vom Typ "New-Jersey" und "Indiana" als Antigene, lieferten nur für das Virusantigen vom Typ "New-Jersey" positive Resultate.
- δ.) Die Komplementbindungsreaktionen, die mit Pat.-Serum und Virusantigenen vom "New-Jersey" und "Indiana"-Typ ausgeführt wurden, waren nur für das Virus vom Typ "New-Jersey" positiv.

Obwohl es in der Literatur weiteres klinisches und serologisches Beweismaterial von Infektionen mit dem Virus der Stomatitis vesicularis beim Menschen gibt, enthält dieser letzte Fall, der von FELLOWES, DIMOPOULLOS und COLLIS (1955) beschrieben wurde, den ersten endgültigen Beweis einer Vesicular-Stomatitis-Erkrankung des Menschen.

2.) Zusammenfassung.

Es wurden vier Fälle einer Infektion mit dem Virus der Stomatitis vesicularis beschrieben. Jede wurde durch Kontakt mit infizierten Tieren hervorgerufen. In zwei Fällen kam es zu einem biphasischen Fieberverlauf. Die Erkrankung zeichnete sich durch hohe Temperatur, schweres, allge-

meines Krankheitsgefühl und Muskelschmerzen aus. Bei 3 von 4 Patienten wurde eine leichte Stomatitis gefunden. Einer hatte eine angedeutete Pneumonie auf der Höhe der ersten Fieberperiode. Röntgenaufnahmen des Thorax waren o.B. Mit Ausnahme einer etwas verlängerten Periode von Abgeschlagenheit in der Rekonvaleszenzzeit war die Genesung prompt und ohne Komplikationen.

Bei den ersten drei Fällen konnte das Virus der Stomatitis vesicularis nicht isoliert werden, doch entwickelte sich eine hohe, neutralisierende Aktivität gegenüber dem Virus vom Typ "New-Jersey". Im vierten Fall konnte das Virus direkt isoliert werden.

III. Virosaetiologie.

1.) Der Erreger der Stomatitis vesicularis - ein filtrierbares Virus.

Die eigentliche aetiologische Forschung setzte bei der Stomatitis vesicularis erst während und nach dem großen Ausbruch im ersten Weltkriege ein. Die Untersuchungen hatten in erster Linie das Ziel, durch Klärung der Ursache eine zuverlässige Unterscheidung von der Maul- und Klauen-seuche, mit der die Stomatitis vesicularis immer wieder verwechselt wurde, zu ermöglichen. Die große Ähnlichkeit der beiden Seuchen gab schon zu Beginn des großen Seuchenganges in USA 1916 Veranlassung, Versuche zur Feststellung der Filtrierbarkeit des Ansteckungsstoffes zu machen. Diese Versuche schlugen insofern alle fehl, als es in keinem Falle gelang, mit gewonnenen Filtraten Versuchstiere erfolgreich zu infizieren. (TEIDEBOLD, MATHER, MERILLAT 1916; EICHHORN 1916; COTTON 1926; PANISSET 1917). So konnte es nicht ausbleiben, daß danach einigen bakteriellen Befunden, die mit Hilfe der verschiedenen Züchtungsmethoden gewonnen worden waren, eine vorübergehende Beachtung geschenkt wurde. Die Untersuchungen verliefen aber entweder ergebnislos (COTTON 1926), oder aber die als Erreger angesprochenen Mikroorganismen vermochten bei Rückübertragungsversuchen von Kulturmaterial auf Pferde die Krankheit nicht einwandfrei wieder zu erzeugen. (TEIDEBOLD, MATHER, MERILLAT 1916; COTTON 1926; MOHLER 1930). Trotz alledem ist aber an der Kontagiosität der Erkrankung kaum je gezweifelt worden, da die Übertragungsversuche mit unfiltriertem Material mehrfach erfolgreich waren. So gelang VIGEL (1916) die künstliche Infektion von Pferden mit natürlichem, vom Pferde stammenden Ansteckungsstoff und ebenso EICHHORN (1916) bei ähnlichen Versuchen eine Übertragung auf das Pferd und auf Kälber.

In ein entscheidendes Stadium traten die aetiologischen Untersuchungen über die Stomatitis vesicularis aber durch die Feststellung COTTONS (1926), daß der Erreger ein filtrierbares Virus sei. Es gelang ihm (Exp. stat. U. S. bureau of animal industry, März 1925) nachzuweisen, daß der Ansteckungsstoff der Stomatitis vesicularis durch Berkefeldkerzen V, N und W filtrierbar und danach für Pferde und Rinder infektiös ist. OLITZKY, TRAUM und SCHOENING (1926) machten bald darauf dieselbe Entdeckung (Rockefeller Inst. f. med. research, New York and U. S. bureau of animal industry, Washington, November 1925), jedoch unabhängig von COTTON. Auch bei ihnen war das Virus filtrierbar durch Berkefeld "V" und "N" Kerzen,

durch Seitzsche Asbestringe und durch Chamberlandkerzen vom Typ "L₃" und "L₇". Chamberlandkerzen vom Typ "L₁₁" passierte dagegen das Virus unter gewöhnlichen Verhältnissen nicht. Der Entdeckung der Filtrierbarkeit des Virus folgte seine Übertragung auf das Meerschweinchen nach der von WALDMANN und PAPE (1920) bei der Maul- und Klauenseuche angegebenen Technik. Sie wurde ebenfalls zunächst durch COTTON und dann durch OLITZKY, TRAUM und SCHOENING vorgenommen. (1925).

2.) Die physikalische Stabilität des Virus der Stomatitis vesicularis.

OLITZKY, TRAUM und SCHOENING stellten fest, (1927), daß das Virus Berkefeldkerzen "V" in Verdünnungen von 1 : 8 bis 1 : 25 bei p_H 7,5 - 7,8 in physiologischer Kochsalz- und Phosphatpufferlösung, Berkefeld-"N" Kerzen in Verdünnungen von 1 : 10 bis 1 : 50 bei p_H 7,5 - 7,6, sowie Seitzfilter in Verdünnungen 1 : 150 bei p_H 7,5 passierte. Während es die Chamberlandkerzen, deren Porenweiten von L_1 - L_{13} immer kleiner werden, in den Weiten L_3 - L_7 ohne Schwierigkeit passierte, war der Durchtritt durch L_{11} Kerzen bei p_H 7,5 unregelmäßig. Wurde aber das p_H des Filtermediums auf 8,5 erhöht, so passierte das Virus auch die Chamberland L_{11} Filter. Im Allgemeinen hat die Wasserstoffionenkonzentration des Mediums eine beträchtliche Wirkung auf die Lebensfähigkeit des Virus. Untersuchungen bei 37,5° C. zeigten, daß ein Phosphatmedium von einem sauren p_H von 5,6 die Zerstörung beschleunigte, während ein Phosphatmedium von einem alkalischen p_H von 7,8 die Aktivität erhielt. Sonnenlicht und ultraviolettes Licht zerstörten das Virus schnell. Formalin und andere gebräuchliche Desinfizien wirkten viruzid (OLITZKY, LONG 1928; OLITZKY, GATES 1927; OLITZKY 1927).

Bei der Körpertemperatur des Menschen (37,5° C.) blieb das Virus drei bis vier Tage in der Allantoisflüssigkeit aktiv. Bei Kühlschranktemperatur von +6 - +8° C. erhielt das Virus seinen Titer eine Woche oder länger bei, seine Infektiosität konnte 6 - 8 Wochen erhalten bleiben. OLITZKY und seine Mitarbeiter (1928) konnten zeigen, daß das Virus in Gartenerde 31 Tage lang infektiös war. Wurde es bei -10 bis -15° C. eingefroren, so konnte es ohne bedeutende Änderung seiner Eigenschaften monatelang aufbewahrt werden.

3.) Die Bestimmung der Größe der Viruselementarkörper.

a.) Ultrafiltration des Virus der Stomatitis vesicularis.

GALLOWAY und ELFORD (1933) filterten das Virus durch graduierte Kolloidmembranen und fanden, daß es durch Membranen mit einem durchschnittlichen Porendurchmesser von 160 m μ oder größer hindurchging, von jenen aber, die einen durchschnittlichen Porendurchmesser von 130 m μ oder weniger hatten, vollständig zurückgehalten wurde. Aus diesen Ergebnissen schätzten sie die Größe der Viruspartikel auf 70 - 100 m μ . Als Virusquelle benutzten sie Vesicularflüssigkeit aus Fußsohlen von Meerschweinchen und testeten danach ihre Filtrate auf die Gegenwart des Virus durch intradermale Injektion in die Fußsohlen von Meerschweinchen. Es wurden beide Stämme des Virus untersucht, der "New-Jersey-" und der "Indiana-" Stamm, doch wurde kein Unterschied in der Partikelgröße gefunden.

OLITZKY, COX und SYVERTON (1933) zeigten, daß Mäuse gegenüber der intracerebralen Einimpfung des Virus sehr empfänglich waren. Außerdem stellten sie fest, daß das Virus in Gewebekulturen gezüchtet werden konnte.

Von BAUER und COX (1935) wurden dann später Ultrafiltrationsexperimente mit dem Virus der Stomatitis vesicularis ausgeführt, um zu klären, ob die Partikelgröße des entweder vom Hirn infizierter Mäuse oder aus Gewebekulturen erhaltenen Virus mit jener Größe übereinstimmt, wie sie von GALLOWAY und ELFORD gefunden worden war. Der Filtrationsendpunkt des Virus lag bei ungefähr 140 m μ . Es wurden beide immunologisch verschiedenen Stämme des Virus untersucht, die entweder in Gewebekulturen oder in Mäusegehirnen gezüchtet worden waren. Jedoch hatten weder das Ausgangsmaterial noch der serologische Typ des Virus eine Änderung des Filtrationsendpunkts bewirkt, dieser blieb immer gleich. Die Ergebnisse von BAUER und COX bestärkten also jene von GALLOWAY und ELFORD, daß nämlich die Partikelgröße des Virus ungefähr 70 - 100 m μ beträgt.

b.) Ultrazentrifugation des Virus der Stomatitis vesicularis.

ELFORD und GALLOWAY (1937) entwickelten eine neue Technik, mit der die Partikelgröße der Viren durch das Maß der Sedimentation in der Ultrazentrifuge bestimmt wurde. Unter Anwendung dieser sog. "umgekehrt -

kapillaren Röhrchentechnik" fanden sie einen Partikeldurchmesser des Virus von 60 - 74 m μ , bei Annahme einer Partikeldichte 1 : 30 bzw. 1 : 20. Bei diesen leichten Unterschieden zwischen den Ergebnissen der Zentrifugation und der Ultrafiltration mußten nach Meinung von ELFORD und GALLOWAY folgende Punkte berücksichtigt werden:

- $\alpha.$) Bei der Ultrafiltration könnte der Faktor zum Übersetzen der Endpunkt-Membran-Porengröße in die Größe des Teilchendurchmessers zu klein gewesen sein. Auf diese Weise wäre die Ultrafiltrationszahl etwas zu niedrig.
- $\beta.$) Die Zentrifugiermethode wies als hauptsächliche Unsicherheit die Angabe der wahren Dichte der Virusteilchen auf, deren Bestimmung sich als sehr schwierig zeigte, da die Menge des verfügbaren Materials klein war und die Schätzung der Konzentration nicht präzise genug vorgenommen werden konnte.
- $\gamma.$) Die untersuchten Partikel könnten eventuell nicht sphärisch sondern länglich sein (oval).

c.) Neuere biophysikalische Untersuchungen über das Virus der Stomatitis vesicularis.

$\alpha.$) Teilung des Virussystems der Stomatitis vesicularis.

Es wurde der Versuch gemacht, die verschiedenen Sedimentationsgeschwindigkeiten der Komponenten zu benutzen, um die für die Infektiosität und für die komplementbindende Aktivität verantwortlichen Komponenten voneinander zu trennen. BRADISH, BROOKSBY und DILLON (1956) kamen zu dem Ergebnis, daß die schnell sedimentierende infektiöse Fraktion in der Mehrheit der Fälle ungefähr 35% der gesamten komplementbindenden Aktivität beträgt.

$\beta.$) Die komplementbindende Komponente.

Sedimentationsvermögen: Es wurden Experimente durchgeführt, um den Sedimentationskoeffizienten der komplementbindenden Komponente zu bestimmen. In einem Teil der Versuche wurde eine komplementbindende Komponente mit einem Sedimentationskoeffizienten von ungefähr 19 S beobachtet. In anderen Untersuchungen, in denen die oberen Fraktionen durch zwei oder drei Ultrazentrifugati-

onszyklen bei höheren G-Werten erhalten wurden, ergab sich eine komplementbindende Komponente mit einem Sedimentationskoeffizienten von ungefähr 6 S.

Polydispersität der komplementbindenden Komponente:

Im Hinblick auf diese Abnormalität in der Schätzung der Sedimentationskoeffizienten wurden Versuche angestellt, um zu beweisen, daß die komplementbindende Komponente polydispers ist und die beobachteten Sedimentationskoeffizienten von ungefähr 20 S und 6 S in Wirklichkeit Aktivitätsdurchschnitte darstellen, entsprechend der Verteilung von zwei oder mehr Komponenten, die durch unterschiedliche Bedingungen der Fraktionierung bedingt sind. Alle Ergebnisse zeigten eine bedeutende Polydispersität der komplementbindenden Fraktion und stimmten mit der Existenz von zwei getrennten komplementbindenden Komponenten mit Sedimentationskoeffizienten nahe 6 S und 20 S überein.

Konzentration und optische Sedimentation der komplementbindenden Komponenten:

Die vorhergegangenen Ergebnisse zeigten, daß die komplementbindende Fraktion mit einem Komplex von wenigstens zwei Komponenten mit Sedimentationskoeffizienten zwischen 5 und 30 Svedberg-Einheiten verbunden ist. Es wurden weitere Versuche durchgeführt, diese Komponenten zu konzentrieren, um exaktere optische Sedimentationsergebnisse zu erhalten.

Die optische Sedimentationsanalyse von zwei getrennten Konzentraten der komplementbindenden Fraktion zeigte Komponenten mit Sedimentationskoeffizienten von 21,5 (20,0 und 23,0) und 6,0 (7,3 und 4,7) Svedberg-Einheiten. Alle durchgeführten Versuche bestätigten also in der komplementbindenden Fraktion die Existenz von wenigstens zwei verschiedenen Komponenten.

4. Die infektiösere Komponente.

Konzentration: Es konnte gezeigt werden, daß der größte Teil der Infektiosität von Suspensionen des Virussystems der Stomatitis vesicularis mit einer Komponente von einem Sedimentationskoeffizienten von 625 S verbunden ist. Wenn die Konzentrate bei normalem Tageslicht betrachtet wurden, erschienen sie, wenn letzteres gestreut einfiel, blau, im umgekehrten Falle rotbraun, ein Verhalten, das die Gegenwart von Partikeln mit asymmetrischer Form vermuten läßt.

Sedimentationsergebnisse für die infektiösere Komponente:

In allen Konzentraten war eine Hauptkomponente mit einem Sedimentationskoeffizienten von 560 - 680 Svedberg-Einheiten vorherrschend für die Trübung und die optische Wirkung verantwortlich. Es wurde dann auch in 7 von 9 Analysen eine zweite Komponente mit einem Sedimentationskoeffizienten von 300 - 400 Svedberg-Einheiten gefunden, die 5 - 20% des gesamten sedimentablen Materials ausmachte. Die erhaltenen Ergebnisse zeigten einen gering korrigierten Sedimentationskoeffizienten von 615 Svedberg-Einheiten für die Hauptkomponente und von 322 Svedberg-Einheiten für die zweite Komponente. Trotz der extrem niederen Konzentration des spezifischen Materials, das für diese Analysen verwendet wurde, ist es offensichtlich, daß viel von der Spannweite der beobachteten Werte durch die Abhängigkeit des Sedimentationskoeffizienten von der Konzentration entsteht. Die Umrechnung dieser Ergebnisse zur O-Konzentration zeigte einen Sedimentationskoeffizienten für jede Komponente, der ungefähr 10 Svedberg-Einheiten höher war als der oben berechnete Durchschnittswert. Es stand also zur weiteren Diskussion Werte von 625 und 330 Svedberg-Einheiten als die wahrscheinlichsten Sedimentationskoeffizienten für die erste und zweite Komponente. Nachdem man keine Komponente mit einem Sedimentationskoeffizienten beobachten konnte, die größer als 625 S war und da dieser Wert mit dem Minimumwert von 540 S, der durch die Kapillarzellanalyse von geklärtem Anfangsmaterial bestimmt worden war, nahe übereinstimmte, ist es gerechtfertigt, anzunehmen, daß die Komponente mit dem Sedimentationskoeffizienten 625 S die infektiösere Komponente im Antigensystem der Stomatitis vesicularis darstellt und daß die 330 S Komponente wahrscheinlich nicht infektiös ist.

In einem Beispiel wurde bei der ersten Analyse ein Konzentrat von infektiösem Material gezeigt, das ganz aus der Hauptkomponente 625 S bestand. Die von dieser Analyse erhaltene Ablagerung wurde in wasserklarer oberer Flüssigkeit ohne Entfernung der Zellen resuspendiert und die erhaltene charakteristische trübe Suspension wieder analysiert. Nun erhielt die Suspension ungefähr 10% der zweiten 330 S Komponente neben der Hauptkomponente. Diese Beobachtung läßt vermuten, daß die 330 S Komponente ein Zerfallsprodukt der 625 S Komponente ist.

Schätzung von den Sedimentationsergebnissen auf die Partikeldimensionen der infektiösen Fraktion: Ultrafiltrationsuntersuchungen von GALLOWAY und ELFORD (1933) zeigten eine Partikelgröße von 70 - 100 m μ für die infektiöse Komponente in der Vesicularflüssigkeit von Meerschweinchen. Spätere Ultrazentrifugationsuntersuchungen von ELFORD und GALLOWAY (1937) durch die umgekehrt

kapillare Röhrentechnik ergaben einen Partikeldurchmesser von 74 μ bei Annahme einer Partikeldichte von 1 : 20. Diese Durchmesser stimmen sehr gut mit denen der äquivalenten Kugeln von 79 - 83 μ überein, die in der Untersuchung von BRADISH, BROOKSBY und DILLON (1956) für die 625 S infektiösere Komponente erhalten wurden.

Elektronenmikroskopie der Konzentrate der infektiösen Komponente: Es wurde regelmäßig ein Stäbchen mit einem durchschnittlichen Achsenverhältnis von 2,55 beobachtet und als der mit der infektiöseren Komponente in Verbindung stehende, charakteristische Partikel betrachtet. In Mikrophotographien von Kontrollkonzentrationen normaler Eiflüssigkeit und in Mikrophotographien der komplementbindenden Fraktion war das Stäbchen nicht zu finden. In einigen Photographien waren sie mit fast runden Granula von ungefähr dem gleichen Durchmesser, aber weit größerem Kontrast, vergesellschaftet. Die Beobachtung dieser charakteristischen Granula in Elektronenmikrophotographien von andererseits typischen Konzentraten der infektiösen Fraktion läßt vermuten, daß sie aus dem Zerfall der Hauptstäbchen entstehen könnten. Diese Ansicht stimmt auch mit dem gleichem Durchmesser der Stäbchen und Granula und mit der Existenz von Endgranula von relativ größerem Kontrast in den Bildern vieler Stäbchen überein. Die Beobachtung einer zweiten Sedimentationsgrenze in den optisch-ultrazentrifugalen Analysen dieser infektiösen Konzentrate läßt zum gleichen Schluß kommen. Die Durchschnittsdimensionen des Stäbchens, 175 x 69 μ , und der Granula, 65 μ , die durch die Elektronenmikrophotographie erhalten wurden, stimmen im wesentlichen mit den Dimensionen aus den Sedimentationsergebnissen überein, nämlich 155 x 61 μ für das Stäbchen und 58 μ für das Granula. Auf beide Methoden sich stützende Endschätzungen für die Durchschnittsdimensionen der charakteristischen Partikel in Konzentraten der infektiösen Fraktion sind: Länge des Stäbchens 165 μ , Durchmesser des Stäbchens 65 μ . Durchmesser der Granula 62 μ . Diese Durchschnittswerte stimmen wahrscheinlich innerhalb $\pm 10\%$.

Mikrophotographien der Konzentrate der infektiösen Fraktion zeigten häufig Stäbchen, in denen ungefähr vier transverse Streifen oder Krümmungen einer Spirale beobachtet werden konnten. Außerdem wiesen viele Stäbchen an einem Ende einzelne, schwanzartige Fäserchen von ungefähr 15 μ Durchmesser auf. Weiter waren häufig isolierte, perschnurartige Fasern zu finden. Granula und Fragmente lagen in Paaren Seite an Seite. Diese Grundzüge stimmen mit der Darstellung der Struktur des intakten Stäbchens als gerollte Sprungfeder oder als Thrombocytenstapel, versehen mit einer

einzigen Endgranula, überein.

Mikrophographien der oberen Fraktionen, die mit der komplementbindenden Fraktion in Verbindung stehen, zeigten keine charakteristischen Züge, die mit Sicherheit vom unspezifischen Inhalt der Probe unterschieden werden konnten. Viele runde Partikel vom Durchmesser 10 - 15 μ wurden beobachtet, haben jedoch, obwohl sie der durch die Sedimentationsanalyse identifizierten 20 S Komponente ähneln, keine spezifische Verbindung mit der komplementbindenden Aktivität.

g.) Die weniger infektiöse Komponente.

Es wurden viele Versuche unternommen, die für die Existenz einer weniger infektiösen Komponente im Virussystem der Stomatitis vesicularis sprachen. Diese Komponente hat einen Sedimentationskoeffizienten von ungefähr 20 S und steuert bis zu 1% der Infektiosität des Anfangsmaterials bei. Sie könnte mit der komplementbindenden Aktivität in Verbindung stehen und mit der 20 S komplementbindenden Komponente identisch sein.

h.) Zusammenfassung

Diese von BRADISH, BROOKSBY und DILLON (1956) ausgeführten Untersuchungen zeigten, daß der Hauptteil der Infektiosität des Virus, das in Serienpassagen im bebrüteten Hühnerei gezüchtet worden war, mit einer Komponente verbunden ist, die den Sedimentationskoeffizient 625 S hat. Es wurde eine weitere Komponente mit einem Sedimentationskoeffizienten von 330 S gefunden, die jedoch vermutlich das nicht infektiöse Abbauprodukt der 625 S Komponente darstellt. Die beiden Komponenten bilden zusammen etwa 35% der gesamten komplementbindenden Aktivität des Virussystems. Elektronenoptische Untersuchungen an Hand von Viruskonzentraten (infektiöse Fraktion) führten zur Darstellung von Stäbchen mit einer Länge von 175 μ und einer Breite von 69 μ , sowie sphärischen Partikeln mit einem Durchmesser von 65 μ . Diese Partikel dürften mit den 625 S und 330 S Komponenten identisch sein. Die verbleibenden 65% der gesamten komplementbindenden Aktivität sind an zwei weitere Komponenten gebunden, die Sedimentationskoeffizienten von 20 S und 6 S besitzen.

4.) Die Züchtung des Virus der Stomatitis vesicularis auf dem Brutei.

Sowohl der "Indiana-" als auch der "New-Jersey-" Stamm konnten auf der Chorioallantoismembran des wachsenden Hühnerembryos gezüchtet werden. Die Mehrzahl der mit dem Virus beimpften Embryonen starben 24 - 48 Stunden später, ohne charakteristische Läsionen (mit Ausnahme leichter Oedeme und gelegentlicher Hämorrhagien der Chorioallantoismembran) zu zeigen. Bei den überlebenden Tieren fanden sich regelmäßig verteilte Fleckchen ekto-dermaler Proliferationszonen, Entzündungserscheinungen seitens des Mesoderms und Neubildung von Gefäßen. Histologisch wurden keine Einschlüßkörper beobachtet. Häufig sah man das Virus bei tödlichem Ausgang außer in den Eihäuten auch im Gehirn, der Haut und der Leber des Embryo. Die Methode erwies sich zum Nachweis geringer Virusmengen empfindlicher als der Meerschweinchenversuch. Virusdosen, die keine Reaktionen beim Meerschweinchen zur Folge haben, können noch typische Eimembranveränderungen hervorrufen, aus denen das Virus durch Weiterverimpfung auf Meerschweinchen wiedergewonnen werden kann. Man erwog, ob dieses Verhalten durch schnelles Auftreten einer Immunität gegen subinfektiöse Dosen beim Meerschweinchen bedingt ist, die bei der wahrscheinlich sehr schnellen Virusvermehrung im Hühnerei keine Rolle spielt. (BURNET, GALLOWAY 1934).

5.) Die Züchtung des Virus der Stomatitis vesicularis in Gewebekulturen.

Das Virus ruft in rotierenden Röhrchenkulturen (roller tubes nach GAY) aus Rinderzungenepithel und Nierenepithel des Meerschweinchens einen cytopathogenen Effekt hervor. Die Infektiosität wurde zuerst nach ungefähr 15 Stunden durch mikroskopische Plaques - Bildung von geröteten Epithelzellen entdeckt. Später nahmen die Plaques an Größe zu und gaben der Epithelschicht ein mottenzerfressenes Aussehen.

Es wurde dann auch eine Titrationspassage-Technik erfunden, um das Virus vom Typ "New-Jersey" in Serienpassagen zu einer endgültigen Verdünnung von $10^{-6,2}$ zu bringen. Bei dieser Methode wurde jede effektive Passage mit einer Verdünnung der vorangegangenen Flüssigkeit gemacht, die eine minimale Zahl infektiöser Einheiten enthielt. Das Gewebekulturvirus behielt seine Fähigkeit, Hühnerembryonen zu infizieren und typische Stomatitis vesicularis in Meerschweinchen und Rindern hervorzurufen. Die cytopathogene Aktivität des Kulturvirus vom Typ "New-Jersey" wurde durch New-Jersey-Immunserum neutralisiert, nicht jedoch durch normales oder Indiana-Immunserum vom Meerschweinchen.

Die durch Trypsinbehandlung präparierten Zellverbände von Meerschweinchen konnten eine ausgedehnte epitheliale Bedeckung des Röhrchens hervorrufen. Diese Technik wurde für Virusproben benützt, in denen die Titer sowohl durch Farbwechsel im p_H -Indikator als auch durch cytologische Veränderungen abgelesen wurden. Herkömmliche Serienpassagen des Virus der Stomatitis vesicularis vom Typ "New-Jersey" in solchen Kulturen erzeugte Material mit einem Gewebekultur-ID₅₀-Wert von $10^{6,2}$ p.ml. Virus vom Typ "Indiana", gewonnen aus infizierten Rinderzungen, gab Gewebekultur-ID₅₀-Werte von der gleichen Größe. (BACHRACH, COLLS, HESS 1955; SELLERS 1955).

6.) Serologische Nachweismethoden des Virus der Stomatitis vesicularis.

a.) Die Komplementbindungsreaktion (KBR).

Auf die KBR wurde bereits weiter oben eingegangen. (Kap. II, A, 6; Kap. II, B). Die KBR des Virus der Stomatitis vesicularis und seines Antiserums ist typspezifisch für beide verfügbaren Stämme, den "Indiana-" und "New-Jersey"-Stamm.

b.) Der Neutralisationstest.

Diese Reaktion wurde gleichfalls weiter oben beschrieben. (Kap. II, B; Kap. III, 5).

c.) Hämagglutination.

Das Virus der Stomatitis vesicularis geht keine Hämagglutination ein.

7.) Ultrahistologische Untersuchungen über das Virus der Stomatitis vesicularis.

Nachdem über die Lage und das Aussehen des Virus in den Zellen seiner natürlichen Wirte bisher nichts bekannt war, wurden ultrahistologische Untersuchungen der Maulschleimhaut eines mit dem Indiana-Stamm infizierten Kalbes ausgeführt. Dabei zeigte sich, daß im Stratum spinosum die Zellen z. T. durch Schrumpfung und Vakuolisierung verändert waren. Die interzellulären Räume waren an vielen Stellen erweitert und es fanden sich sowohl in diesen vergrößerten als auch in den anscheinend noch unveränderten Zwischenzellräumen in unregelmäßiger Lagerung zahlreiche stäbchenförmige

ge Partikel mit einer durchschnittlichen Länge von 154 μ und einem Durchmesser von 42 μ . Weiterhin sah man an vielen Stäbchen terminale Granula und schräg über das Teilchen verlaufende Streifen, sowie fadenartige Fortsätze.

Auf Grund dieser Befunde und der Tatsache, daß im Maulschleimhautepithel normaler oder mit dem Virus der Stomatitis papulosa infizierter Rinder solche Partikel nicht gefunden wurden, wird angenommen, daß es sich bei den in den interzellulären Räumen des Stratum spinosum gefundenen Stäbchen um das Virus der Stomatitis vesicularis handelt. (RECZKO 1958).

IV. Zusammenfassung.

- 1.) Die Stomatitis vesicularis, die in ihrer Symptomatologie der Maul- und Klauenseuche ähnelt, aber harmloser verläuft und außer Rindern vorwiegend Pferde und auch Schweine befällt, kann in ihrer Problematik nicht allein auf der Basis von Laboratoriumsuntersuchungen verstanden werden. Es wird deshalb versucht, den Gang dieser Seuche in den USA im Verlauf der letzten Jahrzehnte zu verfolgen. Die Virusätiologie wurde 1925 durch Züchtung des "Indiana-" Stammes sichergestellt, ein Jahr später konnte der "New-Jersey-" Stamm isoliert werden. In Kanada tritt die Erkrankung in jedem Jahrzehnt nur etwa einmal auf, in den USA häufiger, insbesondere in den Südstaaten. In Mexiko scheint sie als Erzootie vorzukommen. Von diesen Herden im tropischen Amerika aus gehen die Seuchenzüge nach Norden und führen nur gelegentlich zu begrenzter Ausbreitung, mitunter aber auch zu Epizootien.
- 2.) Es werden kurz die Unterscheidungsmöglichkeiten gegenüber der sog. "nekrotischen Stomatitis", der "mykotischen Stomatitis", der "Stomatitis pustulosa contagiosa equi" und der "Stomatitis aphthosa" beschrieben.
- 3.) Vor 1951 wurden wohl einige Fälle von menschlichen Infektionen mit Stomatitis vesicularis beschrieben, jedoch konnten keine eindeutigen Beweise erbracht werden. Dies gelang erst 1951 durch serologisches Beweismaterial und 1954 durch direkte Isolierung des Virus von einem infizierten Laborarbeiter.
- 4.) Das Virus ist pathogen für Pferde, Rinder, Maulesel und Schweine unter natürlichen Verhältnissen. Experimentell können Schafe, Ziegen, Hunde, Katzen, Kaninchen, weiße und wilde Ratten, weiße und graue Mäuse, Hamster, Chinchillas, Frettchen und Meerschweinchen infiziert werden.
- 5.) Es wird das klinische Bild der Erkrankung beschrieben, wie es unter natürlichen Verhältnissen bei Tieren vorkommt. Dabei wird immer

wieder hervorgehoben, daß es mit dem der Maul- und Klauenseuche weitgehend übereinstimmt.

- 6.) Die Erkrankung verläuft im allgemeinen mild und klingt schnell ab, doch können auch hier hin und wieder Sekundärinfektionen auftreten und das Bild beeinflussen (Agravierung).

Da die experimentelle Infektion des Meerschweinchens ein Modell des Infektionsablaufes der Stomatitis vesicularis darstellt und die Zweiphasigkeit der Erkrankung hierbei deutlich in Erscheinung tritt, wurde sie genauer beschrieben. Außer der intracutanen Infektion wurde auch die intracerebrale, intranasale, intramuskuläre, intranervale und intraoculare Beimpfung sowohl beim Meerschweinchen als auch bei Mäusen abgehandelt.

- 7.) Weiter wurden die pathologischen und histopathologischen Veränderungen nach den verschiedenen Beimpfungsarten beschrieben.

- 8.) Nach Infektionen mit dem Virus der Stomatitis vesicularis entwickelt sich eine Immunität von nur kurzer Dauer.

- 9.) Differentialdiagnostische Schwierigkeiten bestehen zwischen der Stomatitis vesicularis und der Maul- und Klauenseuche einerseits und zwischen der Stomatitis vesicularis und dem vesiculären Exanthem des Schweines andererseits. Es werden verschiedene Methoden genannt, die zur Unterscheidung dienen können.

- 10.) Die Behandlung ist rein symptomatisch, eine spezifische Therapie ist bisher nicht bekannt.

- 11.) Insgesamt vier Fälle einer Infektion mit dem Virus der Stomatitis vesicularis beim Menschen werden beschrieben. In den ersten drei Fällen konnte das Virus zwar nicht isoliert werden, doch entwickelte sich eine hohe neutralisierende Aktivität des Serums gegenüber dem Virus vom Typ "New Jersey". Im vierten Fall konnte das Virus direkt isoliert werden. Damit ist gesichert, daß es echte menschliche Vesicular-Stomatitis-Erkrankungen gibt.

- 12.) Die ätiologischen Untersuchungen über die Stomatitis vesicularis traten 1925 in ein entscheidendes Stadium durch die Feststellung COTTONS, daß der Erreger ein filtrierbares Virus sei. Er konnte nachweisen, daß der Ansteckungsstoff durch Berkefeldkerzen V, N und W filtrierbar und für Pferde und Rinder infektiös ist.
- 13.) Die Wirkung der p_H - Werte des Milieus, die Einwirkung des Lichtes, der Desinfektionsmittel und der Körpertemperatur auf das Virus werden beschrieben.
- 14.) Durch Ultrafiltration konnte gezeigt werden, daß der Filtrationsendpunkt des Virus bei ungefähr 140 m μ liegt. Beide Virusstämme wurden untersucht, jedoch bewirkte weder das Ausgangsmaterial noch der serologische Virustyp eine Änderung des Filtrationsendpunktes. Aus den Ergebnissen war ersichtlich, daß die Partikelgröße des Virus ungefähr 70 - 100 m μ betragen muß.
- 15.) Mit der Ultrazentrifugationsmethode wurde ein Partikeldurchmesser des Virus von 74 m μ bzw. 60 m μ gefunden.
- 16.) Durch neuere biophysikalische Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß der Hauptteil der Infektiosität des Virus mit einer Komponente verbunden ist, die den Sedimentationskoeffizienten 625 S hat. Eine weitere Komponente mit einem Sedimentationskoeffizient von 330 S stellt vermutlich das nichtinfektiöse Abbauprodukt der 625 S Komponente dar. Die beiden Komponenten bilden zusammen etwa 35% der komplementbindenden Aktivität des Virussystems. Elektronenoptische Untersuchungen an Hand von Viruskonzentraten (infektiöse Fraktion) zeigten Stäbchen (Länge: 175 m μ , Breite: 69 m μ) und sphärische Partikel (65 m μ). Diese Elemente dürften mit den 625 S und 330 S Komponenten identisch sein. Die verbleibenden 65% der gesamten komplementbindenden Aktivität sind an zwei weitere Komponenten gebunden, die Sedimentationskoeffizienten von 20 S und 6 S besitzen.
- 17.) Sowohl der "Indiana-" als auch der New Jersey-" Stamm des Virus der Stomatitis vesicularis können in der Chorioallantoismembran von Hühnerembryonen gezüchtet werden. Die makroskopischen Veränderungen, die in den beimpften Eiern auftreten, werden beschrieben, ebenfalls die Histologie der Chorioallantoisherde. Zum Teil kann das Virus nicht nur in der Chorioallantoismem-

bran, sondern auch in Gehirn, Haut und Leber der Embryonen gefunden werden. Virusdosen, die beim Meerschweinchen keine Reaktion hervorrufen, erzeugen in Eiern noch Läsionen, aus denen das Virus bei Reinjektion in Meerschweinchen erneut isoliert werden kann.

- 18.) Bei der Züchtung des Virus der Stomatitis vesicularis kommt es in rotierenden Röhrchenkulturen (roller tubes) aus Zungenepithel des Rindes und aus Nierenepithel des Meerschweinchens zu Plaques-Bildungen, die sich im Serum-Neutralisierungsversuch als spezifisch erwiesen.
- 19.) Die Komplementbindungsreaktion und der Neutralisationstest können als serologische Nachweismethoden des Virus der Stomatitis vesicularis Anwendung finden.
- 20.) Die Komplementbindungsreaktion erwies sich als typenspezifisch ("Indiana-" und "New Jersey-"Stamm).
- 21.) Eine Hämagglutination wurde beim Virus der Stomatitis vesicularis nicht gefunden.
- 22.) In ultrahistologischen Untersuchungen der Maulschleimhaut eines mit dem Indiana-Virus infizierten Kalbes wurden in den interzellulären Räumen des Stratum spinosum zahlreiche stäbchenförmige Partikel mit einer Länge von 154 m μ und einem Durchmesser von 42 m μ gefunden. Es handelt sich hier mit größter Wahrscheinlichkeit um das Virus der Stomatitis vesicularis.

V. Literaturverzeichnis.

- Andrewes, H. C.: The place of viruses in nature.
Proc. Roy. Soc., (London), B 139, 313 (1952).
- Bachrach, H. L., J. J. Collis and W. R. Hess: The growth and cytopathogenicity of vesicular stomatitis virus in tissue cultures.
J. immunol, 75, 186 (1955).
- Bankowsky, R. A. and M. B. Kummer: Vesicular stomatitis and vesicular exanthema differentiation by complementfixation.
Am. J. vet. Res. 16, 374 (1955).
- Barnard, J. E.: Foot- and mouth disease and vesicular stomatitis.
A comparative mikroskopical study.
Proc. Roy. Soc. Land. B 124, 107 (1937).
- Barrier, M.: Comments.
Bull. Soc. cent. med. vet. 69, 442 (1916).
- Basterrechea-Ellorietta, L.: La Estomatitis pseudo-aftosa o Estomatitis vesiculosa en Venezuela y sus diferencias bacteriologicas y clinicas con la Glosopeda o Fiebre aftosa.
Rev. med. vet. (Buenos Aires) 24, 175 (1943).
- Bandou, A. C.: Observaciones sobre Estomatitis vesicular de los Caballos.
Rev. med. vet. (Buenos Aires) 21, 361 (1939).
- Bauer, J. H. and H. R. Cox: Ultrafiltration of the viruses of vesicular stomatitis.
Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 32, 567 (1935).
- Bradish, C. J., J. B. Brooksby and J. F. Dillon: Biophysical studies of the vesicular stomatitis virus.
J. Gen. Mikrobiol. 14, 290 (1956).
- Brandly, C. A., R. P. Hanson and T. L. Chow: Vesicular stomatitis with particular reference to the 1949 Wisconsin epizootic.
Proc. Book Am. Vet. Med. Assoc., 61 (1951)

Bridgē: Comments.

Bull. soc. cent. med. vet. 70, 443 (1917)

Brooksby, J. B.: Vesicular stomatitis and foot- and-mouth disease:
differentiation by complement-fixation.
Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 67, 254 (1948).

Brooksby, J. B.: Vesicular stomatitis and foot- and- mouth disease:
analysis of mixed infection in cattle.
J. Hyg. (Camb.) 50, 394 (1952).

Brooksby, J. B.: Studies of the viruses of vesicular exanthema.
Vet. Bull. 25, 169 (1955).

Burnet, F. M. and I. A. Galloway: The propagation of the virus of vesicular
stomatitis in the chorio-allantoic membrane of the deve-
loping hen's egg.
Brit. J. exper. Path. 15, 105 (1934).

Burton, A. C.: Stomatitis contagiosa in horses.
Vet. J. 73, 234 (1917).

Carr, A. K.: 26 th Ann. Rept. Calif. Dept. Agr.: Bull. Calif.
Dept. Agr. 34, 275 (1945).

Chow, T. L., R. P. Hanson and S. H. Mc. Nutt: The pathology of vesicular
stomatitis in cattle.
Proc. Book Ann. Vet. Med. Assoc. 119 (1951).

Cotton, W. E.: Vesicular stomatitis in its relation to the diagnosis of
foot- and- mouth disease.
J. of amer. vet. med. Assoc. 69, 313 (1926).

Cotton, W. E.: The causal agent of vesicular stomatitis proved to be a
filter-passing virus.
J. of amer. vet. med. Assoc. 70, 168 (1926).

Cotton, W. E.: Vesicular stomatitis.
Veterin. Med. 22, 169 (1927).

- Cox, H.R. and P. K. Olitzky: Neurotropism of vesicular stomatitis virus.
Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 30, 653 (1933).
- Cunha, R.G., E.A. Eichhorn and F. Mata: Differentiation between foot-
and- mouth disease and vesicular stomatitis viruses by
means of mouse inoculation.
Am. J. vet. Res. 16, 472 (1955).
- Dermid Mc., J.E.: Equine and bovine stomatitis.
Vet. Sci. News Letter, 4 - 7 (1950).
- Desoubry: Stomatite contagieuse du cheval.
Bull. Soc. cent. med. vet. 70, 441 (1917).
- Dieckerhoff, W.: Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie für
Tierärzte.
2. Aufl. Berlin, S. 397 (1892).
- Dimopoulos, G. T., O. N. Fellowes and F. V. Washko: A serological test for
identification and titration of vesicular stomatitis virus.
Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 89, 584 (1955)
- Eichhorn, A.: Vesicular stomatitis in cattle.
Am. J. Vet. Med. 12, 162 (1916).
- Elford, W. J. and I. A. Galloway: Centrifugation studies:
III. The viruses of foot- and- mouth disease and vesicu-
lar stomatitis.
Brit. J. exper. Path. 18, 155 (1937).
- Frank, A. H., A. Appleby and H. R. Seibold: Experimental intracerebral
infection of horses, cattle and sheep with vesicular sto-
matitis virus.
Am. J. vet. Res. 6, 28 (1945).
- Friedberg und Fröhner: Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie
der Haustiere.
6. Aufl. 1, 6 (1904).

- Fellowes, O.N., G.T. Dimopoulos and J.J. Collis: Isolation of vesicular stomatitis virus of an infected laborer.
Am. J. Vet. Res. 16, 623 (1955).
- Gallo, P. und A. Lugo: Immunisierungsversuche mit dem Virus der Stomatitis vesiculosa beim Meerschweinchen.
Rev. Med. Vet. y Paras 9, 117 (1950).
- Galloway, I. A. and W. J. Elford: The differentiation of the virus of vesicular stomatitis from the virus of foot- and- mouth disease by filtration.
Brit. J. exper. Path. 14, 400 (1933).
- Galloway, I. A. and W. J. Elford: Further studies on the differentiation of the virus of vesicular stomatitis from that of foot- and- mouth disease, with particular reference to a rapid and certain method of resolving mixtures of the two viruses.
Brit. J. exper. Path. 16, 588 (1935).
- Gibbs, H. E. : A report upon an outbreak of stomatitis contagiosa.
Vet. J. 73, 147 (1917).
- Guis, H. A. : Alastrim und Variola.
Klin. Wochschr. 434 (1925).
- Gregg, J., F. X. Mc. Guire, G. J. Glover, A. Gillespie and G. Gregory:
Vesicular stomatitis contagiosa.
Am. J. vet. med. 12, 221 (1917).
- Hanson, R. P., A. F. Rasmussen and C. A. Brandly and J. W. Brown:
Human infection with the virus of vesicular stomatitis.
J. Lab. Clin. Med. 36, 754 (1950).
- Hanson, R. P. : The natural history of vesicular stomatitis.
Bact. Reviews 16, 179 (1952).
- Heiny, E. : Vesicular stomatitis in cattle and horses in Colorado.
N. Am. Vet. 26, 726 (1945).

- Jacoulet, M.: Au sujet d'une stomatite érosive de nature indéterminée (chez le cheval).
Bull. soc. cent. med. vet. 68, 576 (1915).
- Jolly, P.: Sur la stomatite vésiculeuse contagieuse du cheval.
Bull. soc. cent. med. vet. 70, 534 (1917).
- Kowalczyk, T. and C. A. Brandy: Susceptibility and serological response of various species of animals to infection with the virus of vesicular stomatitis.
Am. J. vet. Res. 15, 477 (1954).
- Kowalczyk, T. and C. A. Brandy: Experimental infection of dogs, chinchillas and hamsters with vesicular stomatitis virus.
Am. J. vet. Res. 15, 98 (1954).
- Kowalczyk, T., R. P. Handson and C. A. Brandy: Infectivity and pathogenicity of vesicular stomatitis virus for ferrets.
Am. J. vet. Res. 16, 180 (1955).
- Lamb, C. G.: Vesicular stomatitis of horses and cattle.
(Diskussion zu Mohler).
J. am. vet. med. Assoc. 52, 419 (1918).
- Long, P. H. and P. K. Olitzky: Immunity in guinea pigs to the virus of vesicular stomatitis.
Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 25, 478 (1928).
- Mohler, J. R.: Vesicular stomatitis of horses and cattle.
J. amer. vet. med. Assoc. 52, 410 (1918).
- Mohler, J. R.: Vesicular stomatitis of horses and cattle.
U. S. Department of agriculture. Department Bull.
Nr. 662, Washington, D. C. (1930).
- Naidu, P. M.: Neurotropismus des Virus der Stomatitis vesicularis.
Z. Inf. krkh. Haustiere 47, 203 (1935).

- Olitzky, P.K., J. Traum and H.W. Schoening: Comparative studies on vesicular stomatitis and foot- and- mouth disease.
J. am. vet. med. Assoc. 70, 147 (1926).
- Olitzky, P.K.: Physical, chemical and biological studies on the virus of vesicular stomatitis of horses. Comparison ~~with the~~ virus of foot- and- mouth disease.
J. exper. Med. 45, 969 (1927).
- Olitzky, P.K. and F.L. Gates: The reaction of vesicular stomatitis virus to ultra-violet light.
Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 431 (1927).
- Olitzky, P.K. and P.H. Long: Effect of Formalin on the virus of vesicular stomatitis of horses.
J. exper. Med. 47, 835 (1928).
- Olitzky, P.K. and P.H. Long: Histopathology of experimental vesicular stomatitis of the guinea pig.
Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 25, (1928).
- Olitzky, P.K., H.R. Cox and J.T. Syverton: Infection in mice following instillation of vesicular stomatitis virus.
Science 77, 611 (1933).
- Olitzky, P.K., A.B. Sabin and H.R. Cox: An acquired resistance of growing animals to certain neurotropic viruses in the absence of humoral antibodies or previous exposure to infection.
J. exper. Med. 64, 723 (1936).
- Panisset, L.: A propos de la stomatite vésiculeuse du cheval. (stomatite ulcéreuse, stomatite érosive).
Rev. gén. méd. vét. 26, 181 (1917).
- Radelleff, R.D.: Clinical encephalitis occurring during an outbreak of vesicular stomatitis in horses.
Vet. Med. 44, 494 (1949).

- Reczko, E.: Elektronenmikroskopische Darstellung des Virus der Stomatitis vesicularis in der Maulschleimhaut des Rindes. Zbl. f. Bakt., Org. 170, 545 (1958).
- Reppin, K. und G. Pyl: Maul- und Klauenseuche oder Stomatitis vesicularis? Untersuchungen eines amerikanischen Virusstammes. Arch. Tierheilk. 68, 183 (1934).
- Reyes, H. A.: Diagnostico de la cepa EVF como virus de la estomatitis vesiculosa. Rev. med. vet. (Bogota) 15, 57 (1946).
- Sabin, A. B. and P. K. Olitzky: Influence of host factors on neuroinvasiveness of vesicular stomatitis. I. Effect of age on the invasion of the brain by virus instilled in the nose. J. exper. Med. 66, 15 (1937).
- Sabin, A. B. and P. K. Olitzky: Influence of host factors on neuroinvasiveness of vesicular stomatitis. II. Effect of age on the invasion of the peripheral and central system by virus, injected into the leg muscles or the eye. J. exper. Med. 66, 35 (1937).
- Sabin, A. B. and P. K. Olitzky: Influence of host factors on neuroinvasiveness of vesicular stomatitis. III. Effect of age and pathway of infection on the character and localisation of lesions in the central nervous system. J. exper. Med. 67, 201 (1938).
- Sabin, A. B. and P. K. Olitzky: Influence of host factors on neuroinvasiveness of vesicular stomatitis. IV. Variations in neurotropism in different species of animals. J. exper. Med. 67, 227 (1938).
- Sabin, A. B.: Progression of different nasally instilled viruses along different nervous pathways in the same host. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 38, 270 (1938).

- Sanders, E.F. and A.H. Owin: Vesicular stomatitis in swine. Report of a naturally occurring outbreak; its differentiation from foot - and- mouth disease and vesicular exanthema. N. Am. Vet. 25, 413 (1944).
- Schoening, H. W.: Vesicular stomatitis in swine.
47 th. Ann. Meeting. U.S. Livestock Sanit. Assoc. Proc. 85 (1943).
- Schoening, H. W. and A. B. Crawford: Outbreak of vesicular stomatitis in swine and its differential diagnosis from vesicular exanthema and foot- and mouth disease.
U. S. Dept. Agr. Circ. 734, 1 (1945).
- Sellers, R. F.: Growth and titration of the viruses of foot- and- mouth disease and vesicular stomatitis in kidney monolayers tissue cultures.
Nature, 176, 547 (1955).
- Shahan, M. S., A. H. Frank and L. O. Mott: Studies of vesicular stomatitis with special reference to a virus of swine origin.
J. am. vet. med. Assoc. 108, 5 (1946).
- Teidebold, C. T., C. S. Mather and L. A. Merillat: Gangrenous glossitis of horses.
Rept. 20 th Ann. Meeting U.S. Livestock Sanit. Assoc. 29 (1916).
- Theiler, S.: Eine kontagiöse Stomatitis des Pferdes in Südafrika.
Dtsch. tierärztl. Wchschr. 9, 131 (1901).
- Vigel: Sur la stomatite érosive.
Bull. soc. cent. med. vet. 69, 59 (1916).
- Wagener, K.: Infection and immunity of vesicular stomatitis in guinea pigs.
Vet. Med. 26, 388 (1931).

- Wagener, K.: Investigations on the pathogenicity of vesicular stomatitis virus.
Cornell Vet. 21, 344 (1931).
- Wagener, K.: Foot- and- mouth disease and vesicular stomatitis.
J. am. vet. med. Assoc. 80, 39 (1932).
- Wagener, K.: Investigations on the passive immunisation of small animals in vesicular stomatitis.
J. am. vet. med. Assoc. 80, 579 (1932).
- Wagener, K.: Investigations on the virulence of vesicular stomatitis virus and the properties of immune sera.
J. am. vet. med. Assoc. 81, 160 (1932).
- Wagener, K.: Vesiculare Stomatitis und Maul- und Klauenseuche.
Eine kritisch experimentelle Vergleichsstudie.
I. Aetiologie, Virusbiologie, klinische Erscheinungen.
Arch. Tierhkl. 66, 173 (1933).
- Wagener, K.: Vesiculare Stomatitis und Maul- und Klauenseuche.
Eine kritisch experimentelle Vergleichsstudie.
II. Wechselbeziehungen zwischen Virus und Tierkörper.
Arch. Tierhkl. 66, (1933).
- Wagener, K.: Vesiculare Stomatitis und Maul- und Klauenseuche.
Eine kritisch experimentelle Vergleichsstudie.
III. Epizootologie, Differentialdiagnose, Bekämpfung.
Arch. Tierhkl. 66, 301 (1933).
- Waldmann, O. und J. Pape: Die künstliche Übertragung der Maul- und Klauenseuche auf das Meerschweinchen.
Berl. tierärztl. Wehschr. 36, 519 (1920).

Am Ende meiner Promotionsschrift gestatte ich mir, dem Direktor der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München, Herrn Prof. Dr. A. Marchionini, für die Arbeitsmöglichkeit an seiner Klinik zu danken.

Mein besonders herzlicher Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. Th. Nasemann für die freundliche Überlassung der Arbeit sowie für die wohlwollende Unterstützung bei ihrer Durchführung.

LEBENS LAUF

Ich, Helmut Klopstock, wurde am 30. Mai 1933 in Prag als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Edwin Klopstock und seiner Frau Gertrud, geb. Liehr, geboren.

Von 1939 - 1943 besuchte ich die Volksschule in Zwickau (Sudetengau). Im Herbst 1943 trat ich in die Oberschule für Knaben in Böhmisches-Leipa ein, mußte jedoch im Frühjahr 1945 wegen des Umsturzes meine Schulbildung unterbrechen.

Nach unserer Ausweisung aus dem Sudetengau kamen wir nach Bühl am Alpsee (Allgäu), wo ich nach fast zweijähriger Unterbrechung im Frühjahr 1947 den Schulunterricht an der Oberrealschule in Oberstdorf wieder aufnehmen konnte. An dieser Lehranstalt legte ich im Sommer 1953 die Reifeprüfung ab.

Im Herbst 1953 begann ich mein Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München, bestand im Wintersemester 1955/56 mein Physikum und habe im Juni 1959 mein Staatsexamen abgelegt.

